

SÉRIE A, N° 3403

N° D'ORDRE :

4275

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

PAR

MAX ROBBA

1^{re} THÈSE. — CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE QUELQUES DÉRIVÉS
DES DIAZINES.

2^e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le 18-8-60 devant la Commission d'examen.

MM QUELET..... *Président.*

JULIA.....
WILLEMART..... } *Examineurs.*

PARIS

MASSON ET C^{ie}, ÉDITEURS

LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN

1960





Digitized by the Internet Archive
in 2026

SÉRIE A, n° 3403

N° D'ORDRE :

4275

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

PAR

MAX ROBBA

1^{re} THÈSE. — CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE QUELQUES DÉRIVÉS
DES DIAZINES.

2^e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le

devant la Commission d'examen.

M. QUELET..... *Président.*

JULIA..... } *Examineurs.*

WILLEMART..... }

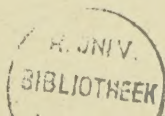
PARIS

MASSON ET C^{ie}, ÉDITEURS

LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN

1960



FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

Doyen J. PÉRÈS

PROFESSEURS

G. JULIA	T	Analyse supérieure et Algèbre supérieure.	DE CUGNAC	T	Biologie végétale (S.P.C.N.).
FOCH	T	Mécanique physique et expérimentale.	M ^{lle} CAUCHOIS ...	T	Chimie physique.
DE BROGLIE	T	Théories physiques.	THELLIER	T	Physique du Globe.
PRENANT	T	Anatomie et Histologie comparées.	L'HÉRITIER	T	Génétique.
PÉRÈS	T	Mécanique des fluides et applications.	GRIVET	T	Radioélectricité.
M. CURIE	T	Physique (S.P.C.N.).	PONCIN	T	Mécanique générale.
BARRABÉ	T	Géologie structurale et Géologie appliquée.	DUBREIL	T	Arithmétique et théorie des nombres.
J. BOURCART	T	Géographie physique et Géologie dynamique.	QUELET	T	Chimie organique.
PLANTEFOL	T	Botanique.	CAGNIARD	T	Géophysique appliquée.
GRASSÉ	T	Évolution des êtres organisés.	CHAMPETIER	T	Chimie macromoléculaire.
PRÉVOST	T	Chimie organique.	CUVILLIER	T	Géologie structurale et Géologie appliquée.
BOULIGAND	T	Application de l'analyse à la Géométrie.	JUNG	T	Pétrographie.
CHAUDRON	T	Chimie appliquée.	TRILLAT	T	Microscopie et diffraction électronique.
WYART	T	Minéralogie.	WIEMANN	T	Chimie org. et structurale.
TEISSIER	T	Zoologie.	JACQUINOT	T	Spectroscopie et Physique céleste.
MANGENOT	T	Biologie végétale.	VASSY	T	Physique de l'atmosphère.
P. AUGER	T	Physique quantique et Relativité.	DESTOUCHES	T	Théories physiques.
MONNIER	T	Physiologie générale.	M. PRUVOST	T	Géologie.
PIVETEAU	T	Paléontologie.	AMIEL	T	Chimie générale (P.C.B.).
ROCARD	T	Physique (E.N.S.).	HOCAET	T	Minéralogie.
H. CARTAN	T	Mathématiques (E.N.S.).	J.-P. MATHIEU ...	T	Physique (P.C.B.).
LAFFITTE	T	Chimie générale.	COUTEAUX	T	Biologie animale (P.C.B.).
FAVARD	T	Géométrie supérieure.	MAY	T	Biologie animale (P.C.B.).
COULOMB	T	Physique du Globe.	CHOQUET	T	Calcul diff. et intégral.
M ^{lle} COUSIN	T	Biologie animale (S.P.C.N.).	FELDMANN	T	Biologie (P.C.B.).
CHRÉTIEN	T	Chimie minérale.	GUINIER	T	Physique des solides.
P. DRACH	T	Zoologie.	JOST	T	Physiologie comparée.
KASTLER	T	Physique (E.N.S.).	FORTET	T	Calcul des probabilités.
EPHRUSSI	T	Génétique.	SCHWARTZ	T	Calcul différentiel et intégral.
WURMSER	T	Biol. physico-chimique.	CHOUARD	T	Physiologie végétale.
RIVIÈRE	T	Géologie (S.P.C.N.).	MALAYARD	T	Aviation.
GAUTHERET	T	Biologie végétale (P.C.B.).	BRELOT	T	Calcul différentiel.
LUCAS	T	Recherches physiques.	NORMANT	T	Chimie organique.
A. THOMAS	T	Biologie cellulaire.	BÉNARD	T	Chimie minérale.
ARNULF	T	Optique appliquée.	BUYAT	T	Botanique (E.N.S.).
MAX MORAND	T	Enseignement de physique.	DUGUÉ	T	Statistiques mathématiques.
SOLEILLET	T	Physique.	GELOSO	T	Chimie (S.P.C.N.).
FORTIER	T	Mécanique expérimentale des fluides.	SOULAIRAC	T	Psychophysiologie.
DANJON	T	Astronomie.	ULRICH	T	Physiologie végétale.
LAPORTE	T	Physique générale et Radioactivité.	MARÉCHAL	T	Optique théorique et appliquée.
JANET	T	Mécanique analytique et Mécanique céleste.	KIRRMANN	T	Théories chimiques.
PETIT	T	Biologie maritime.	CHAEFAUD	T	Botanique.
QUENEY	T	Météorologie et dynamique atmosphérique.	DESTRIAU	T	Physique (M.P.C.).
GALLIEN	T	Embryologie.	M ^{lle} LE BRETON ..	T	Physiologie générale.
EICHHORN	T	Biologie végétale (S.P.C.N.).	SALEM	T	Mathématiques générales.
			LELONG	T	Mathématiques générales.
			DEVILLERS	T	Anatomie et Histologie comparées.
			EHRESMANN	T	Topologie algébrique.
			FRANÇON	T	Physique (S.P.C.N.).

PROFESSEUR (suite)

GLANGEAUD	T	Géographie physique et Géologie dynamique.	ROUAULT	T	Physique générale.
GODEMENT	T	Mathématiques (M.P.C.).	GAUTHIER	T	Mécanique appliquée.
PISOT	T	Calcul des probabilités.	BANCHEWITZ		Chimie physique.
E. ROCH	T	Géologie.	BROSSEL		Physique atomique.
SCHATZMANN		Astrophysique.	BUSER		Biologie animale (P.C.B.).
TERMIER	T	Paléontologie stratigraphique.	CAMUS		Biol. vég. (P.C.B.).
ZAMANSKY	T	Mathém. générales.	CASTAING		Physique générale.
LENNUIER		Physique (M.G.P.).	CURIEN		Minéralogie et cristallographie.
RIZET		Génétique.	MOYSE		Physiologie végétale.
ROUTHIER		Géologie appliquée.	NOIROT		Evolution des êtres organisés.
M ^{me} TONNELAT	T	Théories physiques.	PANNETIER		Chimie (S.P.C.N.).
DIXMIER	I	Mathématiques (M.P.C.).	POSSOMPES		Biologie animale (P.C.B.).
SOUGHAY	T	Chimie générale.	PULLMAN		Chimie théorique.
AIGRAIN	T	Electrotechnique.	TEILLAC		Physique nucléaire et radioactivité.
BRUSSET		Chimie minérale.	TONNELAT		Biologie physico-chimique.
M. LEVY		Physique théorique.	VILLE		Econométrie.
M ^{me} CHAIX		Chimie biologique.	WILLEMART		Chimie (P.C.B.).
M ^{me} HUREL-Py		Biologie végétale (P.C.B.).	DODÉ	T	Chimie.
PIAUX		Chimie (P.C.B.).	FREYMANN	T	Physique (S.P.C.N.).
BRUN		Mécanique expérimentale des fluides	GUINOCHE	T	Biologie végétale (Orsay).
LEDERER	T	Chimie des substances organiques naturelles.	ROLLET	T	Chimie (P.C.B.).
M ^{me} DUBREIL-JACOTIN	T	Mathématiques.	M ^{me} JOSIEN	T	Chimie (P.C.B.).
M ^{me} LELONG - FERRAND	T	Mathématiques (E.N.S.).	CHEVALLEY	T	Géométrie algébrique et théorie des groupes.
BELLAI	T	Géologie (S.P.C.N.).	ARNOULT	T	Physique (Orsay).
COTTE	T	Physique (M.P.C.).	CHAPELLE	T	Physique (P.C.B.).
J.-E. DUBOIS	T	Chimie (S.P.C.N.).	DELANGE	T	Mathématiques (Orsay).
LE ROLLAND		Mécanique des fluides.	DENY	T	Mathématiques (Orsay).
LAMOTTE		Zoologie (E.N.S.).	P. GERMAIN	T	Mécanique théorique des fluides.
André MICHEL ..	T	Chimie (S.P.C.N.).	G. LUCAS	T	Géologie.
OLMER	T	Energétique générale.			

Secrétaire Général Ch. MONIER

Ces recherches ont été effectuées au laboratoire de pharmacie chimique de la Faculté de Pharmacie de Paris sous la direction de M. le Professeur Delaby.

Nous tenons à exprimer nos sentiments de gratitude et de reconnaissance à la mémoire du Professeur Raymond Delaby à qui revient l'initiative de cette thèse et qui fut pour nous pendant trois ans le meilleur des maîtres et le plus bienveillant des hommes. S'il n'a pas connu la forme définitive de ce travail, du moins sa grande expérience scientifique nous a-t-elle permis de le mener à bien.

Que M. le Professeur Quélet qui nous a fait l'honneur de présider ce jury, MM. les Professeurs Julia et Willemart qui ont bien voulu juger ce travail, soient assurés de notre respectueuse reconnaissance.

Il nous aurait été agréable de remercier ici M. le Professeur Robert Damiens, dont la disparition prématurée nous a privé des conseils et des encouragements qu'il n'avait cessé de nous prodiguer au cours des années passées à ses côtés dans son laboratoire.

Nous tenons à exprimer notre gratitude à M. le Professeur Robert Moreau qui a bien voulu s'intéresser au travail dont il n'avait pas suivi le développement mais dont les conseils éclairés nous ont été d'un grand secours dans la rédaction de notre thèse.

Nous adressons nos plus vifs remerciements à M. le Professeur Pierre Reynaud et à M. le Professeur Georges Tsatsas pour l'aide efficace qu'ils nous ont apportée ainsi que M. le Professeur Gautier qui a rempli avec bienveillance son rôle de parrain et M. le Professeur Tréfouël qui nous a permis d'effectuer les essais bactériologiques dans ses laboratoires.

Que le Centre National de la Recherche Scientifique soit assuré de notre gratitude pour l'aide matérielle qu'il nous a apportée et qui a permis la réalisation de cette thèse.

Nous ne voulons pas oublier M. Lusinchi et Mme Seyden dont les conseils et les encouragements amicaux nous ont été précieux ni M. Rist et Mme Grumbach qui nous ont aidés dans nos recherches bactériologiques.

Enfin, tous nos remerciements vont à nos camarades de laboratoire qui ont su maintenir autour de nous une ambiance amicale, favorable à ce travail, et aux collaboratrices du laboratoire de microanalyse pour le soin avec lequel elles ont toujours effectué nos analyses.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE QUELQUES DÉRIVÉS DES DIAZINES *

Par MAX ROBBA

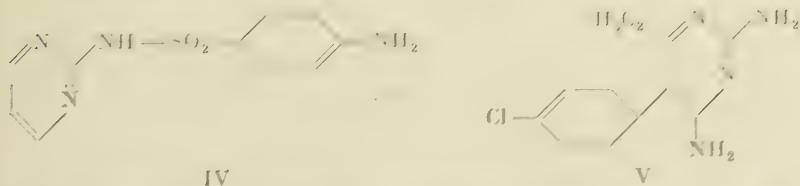
INTRODUCTION

La présence de noyaux diaziniques dans des édifices chimiques naturels aussi divers que les alcaloïdes du groupe de la purine, les nucléoprotéides, les ptéines ou encore des vitamines comme la thiamine ou la riboflavine explique l'ampleur de recherches portant non seulement sur leur biogénèse et leurs fonctions biochimiques, mais aussi sur les possibilités de leur application dans le domaine chimiothérapeutique.

A cet égard, l'orthodiazine ou pyridazine (I) et la paradiazine ou pyrazine (III) ont fait pendant longtemps figure de parents pauvres, les efforts des chercheurs se concentrant sur la métadiazine ou pyrimidine (II) :



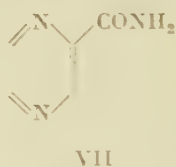
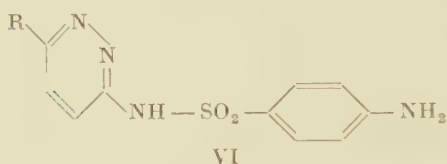
Ils ont abouti à la découverte des sulfapyrimidines IV (adiazine, surmédiène) et, à la suite des travaux de l'école anglaise de Curd et Rose (1), à celle des antimalariques dont un des représentants le plus connu est la diamino-2,4 (chloro-4' phényl)-5 éthyl-6 pyrimidine ou pyriméthamine (V) :



(*) Thèse présentée à la Faculté des Sciences de l'Université de Paris pour obtenir le grade de Docteur ès sciences physiques.

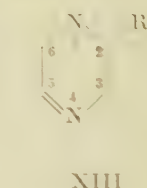
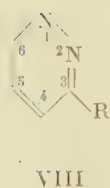
(1) F. H. S. CURD et E. L. ROSE, *Journ. Chem. Soc. (Londres)*, 1946, 343 et 362.

Cependant, les recherches sur la pyridazine et la pyrazine se sont développées récemment : les sulfamido-3 pyridazines (VI) sont venues s'ajouter à la liste déjà longue des sulfamides et la carboxamide-2 pyrazine ou pyrazinamide (VII), dont l'association avec l'isoniazide s'est révélée extrêmement efficace en clinique humaine, est venue enrichir la chimiothérapie de la tuberculose :



Dans ce domaine, auquel il nous a été proposé d'apporter une modeste contribution, on sait que l'apparition des résistances aux médicaments oblige le chimiothérapeute à renouveler constamment son arsenal.

Il nous a semblé intéressant, en vue d'une étude de l'activité anti-tuberculeuse, de fixer sur toutes les positions des noyaux diaziniques différentes fonctions (amide, amidine, amidoxime, cétone, thio-amide et tétrazole) et cela en raison de la communauté d'activité de certaines d'entre elles avec celles des diazines. Notre travail a été limité aux dérivés monosubstitués des diazines et nous avons réalisé la synthèse des six séries d'isomères théoriquement possibles : isomères en -3 (VIII) et -4 (IX) pour la pyridazine, isomères en -2 (X), en -4 (XI) et en -5 (XII) pour la pyrimidine et un seul isomère pour la pyrazine (XIII) :



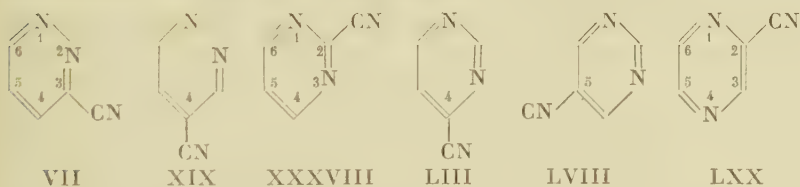
Des six nitriles diaziniques, choisis comme matières premières, cinq ont été préparés pour la première fois et par des méthodes fort longues et délicates : la mise au point des synthèses de ces nitriles fera l'objet d'une première partie.

Dans une seconde partie, prendra place une étude systématique de l'action sur les nitriles diaziniques de réactifs nucléophiles : hydrogène sulfuré, hydroxylamine, acide azo-hydrique, organomagnésiens, ou électrophiles : acide chlorhydrique en présence d'alcools et chlorure d'aluminium en présence d'amines aromatiques, arylaliphatiques et hétérocycliques.

PREMIÈRE PARTIE

SYNTHÈSE DES NITRILES DES DIAZINES

Nos recherches préparatives se limitant aux dérivés monosubstitués des diazines, six nitriles étaient possibles théoriquement et nous en avons réalisé la synthèse, parfois par deux méthodes différentes. A notre connaissance, un seul de ces nitriles était décrit au début de ce travail, la cyano-2 pyrazine (LXX), mais, aucun détail ne figurant dans la littérature chimique, nous avons dû effectuer la mise au point de sa préparation. Les cinq autres nitriles non connus jusqu'ici, les cyano-3 et -4 pyridazines (VII et XIX) et les cyano 2, -4 et -5 pyrimidines (XXXVIII, LVIII et LXX) ont été synthétisés par une méthode identique, à savoir la déshydratation des amides correspondants par l'oxychlorure de phosphore. La cyano-3 pyridazine a été également produite par substitution nucléophile de la bromo-3 pyridazine et la cyano-2 pyrimidine-3 par substitution nucléophile de l'acide pyrimidine-sulfonique 2 :



Les voies d'accès à ces nitriles se sont révélées longues et laborieuses, quelques-unes ne comportant pas moins de neuf ou dix stades ; la mise au point en a été délicate en raison du manque de données figurant dans les articles originaux et des modifications ont dû souvent être apportées aux divers stades. De plus, de nombreux dérivés devant faire l'objet d'une étude bactériologique nous avons été contraints de fabriquer les matières premières en quantités importantes et, par suite, de multiplier certaines opérations.

Les synthèses des nitriles de la pyridazine, de la pyrimidine et de la pyrazine seront passées successivement en revue.

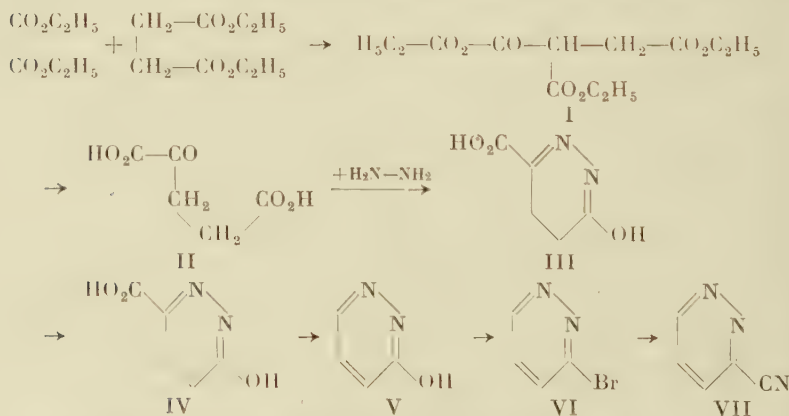
I. — Nitriles de la pyridazine.

I. Préparation de la cyano-3 pyridazine. — La synthèse de ce nitrile a été réalisée de deux manières différentes :

A) par substitution nucléophile de l'atome de brome de la bromo-3 pyridazine par un groupement nitrile ;

B) par déshydratation de la carboxamido-3 pyridazine.

Méthode A : à partir de la bromo-3 pyridazine. — La bromo-3 pyridazine (VI), décrite par Grundmann ⁽²⁾, est synthétisée en quatre stades à partir de l'acide α -cétoglutarique (II); plusieurs méthodes, identiques à quelques détails près, permettent de préparer ce dernier ⁽³⁾ ⁽⁴⁾ ⁽⁵⁾ ⁽⁶⁾ ⁽⁷⁾. Celle de Clutterbuck ⁽⁴⁾, qui a été retenue, consiste à condenser l'oxalate d'éthyle avec le succinate d'éthyle à froid en présence d'éthylate de potassium; l'ester oxalosuccinique (I) obtenu, est saponifié et partiellement décarboxylé en acide α -cétoglutarique (II) par action de l'acide chlorhydrique à chaud; le rendement global de ces deux étapes a été amélioré jusqu'à devenir pratiquement quantitatif. La méthode de Gabriel ⁽³⁾, modifiée par Evans et Wiselogle ⁽⁵⁾, permet ensuite d'atteindre l'hydroxy-3 pyridazine (V) en trois étapes: l'hydrazine, condensée avec l'acide α -cétoglutarique (II) produit l'hydroxy-3 carboxy-6 dihydro-4,5 pyridazine (III); une légère modification du mode opératoire nous a permis d'atteindre un rendement de 81 p. 100 alors que les auteurs n'indiquent que 50 p. 100. L'hydroxy-3 carboxy-6 dihydro-4,5 pyridazine (III) est déshydrogénée par le brome en hydroxy-3 carboxy-6 pyridazine (IV) et celle-ci est décarboxylée en hydroxy-3 pyridazine par chauffage. Cette méthode d'obtention de l'hydroxy-3 pyridazine nous a paru préférable à celle de Carrière ⁽³⁾, qui part de l'ester éthylique de l'acide-aldéhyde succinique, ainsi qu'à celle de Bistrzycki et Simonis ⁽¹⁰⁾ à partir du furfural: les rendements sont en effet bien supérieurs et les matières premières plus accessibles. Enfin l'hydroxy-3 pyridazine est transformée en bromo-3 pyridazine (VI) par fusion avec de l'oxybromure de phosphore, selon la technique de Grundmann ⁽²⁾:



⁽²⁾ C. GRUNDMANN, *Berichte*, 1948, **81**, 1.

⁽³⁾ S. GABRIEL, *Berichte*, 1909, **42**, 654.

⁽⁴⁾ P. W. CLUTTERBUCK, *Biochem. Journ.*, **21**, 519.

Les premiers essais de synthèse de la cyano-3 pyridazine (VII) ont été effectués en pratiquant des chauffages à reflux prolongés de la bromo-3 pyridazine avec le cyanure de potassium en milieu alcoolique; ils n'ont donné aucun résultat. La substitution nucléophile d'un halogène aromatique par un groupe nitrile n'étant aisément réalisable que par l'emploi du cyanure cuivreux, selon Rosenmund et von Braun ⁽¹¹⁾ ⁽¹²⁾, nous avons utilisé ce réactif, sans solvant, en appliquant la technique de ces auteurs ainsi que celle de Kœlsch et Whitney ⁽¹³⁾ ⁽¹⁴⁾ qui n'en est qu'une modification. Comme la réaction est autocatalytique et que sa période d'induction peut être supprimée par addition d'un nitrile aromatique, nous avons opéré en présence de quelques gouttes de benzonitrile ainsi que de sulfate de cuivre anhydre qui exerce également un effet favorable. La cyano-3 pyridazine a pu être ainsi obtenue dans quelques cas avec de faibles rendements mais les conditions de la réaction n'ont pu être fixées rigoureusement de façon à la rendre reproductible, la bromo-3 pyridazine se décomposant le plus souvent brutalement au cours de l'opération. L'action du cyanure cuivreux au sein d'un solvant basique tel que la pyridine, ou neutre, comme le toluène, s'est révélée également infructueuse. Il semble que ces échecs doivent être imputés à la trop faible stabilité de l'hétérocycle bromé.

Cette instabilité nous a incité à essayer de préparer ce nitrile par la méthode de Grignard, à savoir par action du chlorure de cyanogène ⁽¹⁵⁾ ou du cyanogène ⁽¹⁶⁾ ⁽¹⁷⁾ sur le dérivé magnésien de la bromo-3 pyridazine. Malheureusement, toutes les tentatives d'obtention de ce magnésien ont échoué: aussi bien la méthode classique que les méthodes avec le magnésium activé par l'iode selon Gilman et Kirby ⁽¹⁸⁾ ou par entraînement avec le bromure d'éthyle suivant le procédé décrit par Grignard ⁽¹⁹⁾, ou encore la technique de Tsatsas ⁽²⁰⁾ où la substitution de l'oxyde de butyle à l'éther éthylique permet d'opérer à une température plus élevée favorisant la formation du magnésien.

⁽⁵⁾ W. WISLIGENUS, *Berichte*, 1889, **22**, 885.

⁽⁶⁾ E. E. BLAISE et H. GAULT, *Bull. Soc. Chim.*, 1911 [4], **9**, 451.

⁽⁷⁾ E. E. BLAISE et H. GAULT, *C. R.*, 1908, **147**, 198.

⁽⁸⁾ R. C. EVANS et F. WISELOGLE, *Journ. Amer. Chem. Soc.*, 1945, **67**, 60.

⁽⁹⁾ E. CARRIÈRE, *Ann. Chim.*, 1922 [9], **17**, 70.

⁽¹⁰⁾ A. BISTRZYCKI et H. SIMONIS, *Berichte*, 1899, **32**, 534.

⁽¹¹⁾ K. W. ROSENMUND et E. STRUCK, *Berichte*, 1919, **52**, 1749 et D. R. P. 327 049, 1914.

⁽¹²⁾ J. VON BRAUN et G. MANZ, *Annalen*, 1931, **488**, 111.

⁽¹³⁾ C. F. KOELSCH, *Journ. Amer. Chem. Soc.*, 1936, **58**, 1328.

⁽¹⁴⁾ C. F. KOELSCH et A. G. WHITNEY, *Journ. Org. Chem.*, 1941, **6**, 795.

⁽¹⁵⁾ V. GRIGNARD, *C. R.*, 1911, **152**, 388.

⁽¹⁶⁾ V. GRIGNARD et E. BELLET, *C. R.*, 1912, **155**, 44.

⁽¹⁷⁾ V. GRIGNARD, E. BELLET et Ch. COURTOT, *Annales de Chimie*, 1915, **4**, 28.

⁽¹⁸⁾ H. GILMAN et R. H. KIRBY, *Rec. trav. chim.*, 1935, **54**, 577.

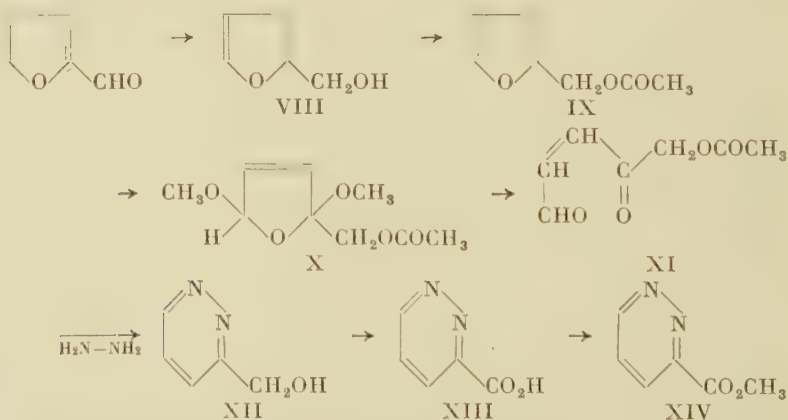
⁽¹⁹⁾ V. GRIGNARD, *C. R.*, 1934, **198**, 625, 665 et 2217.

⁽²⁰⁾ G. TSATSAS, *Thèse Pharmacie*, 1946, p. 27.

Finalement, cette voie d'accès au nitrile a été abandonnée, la méthode B à partir de la carboxamido-3 pyridazine s'étant montrée plus satisfaisante.

Méthode B : à partir de la carboxamido-3 pyridazine. — Le nitrile est préparé par déshydratation de l'amide correspondant au moyen de l'oxychlorure de phosphore, avec un rendement de l'ordre de 70 p. 100. La carboxamido-3 pyridazine (XV) a été décrite par Leanza, Becker et Rogers ⁽²¹⁾ et nous en avons réalisé la synthèse à partir du furfural en huit stades dont certains ont été modifiés.

Le furfural est réduit en alcool furfurylique (VIII) par une réaction de Cannizzaro ⁽²²⁾; l'alcool est estérifié en acétate de furfuryle (IX) au moyen de l'anhydride acétique ⁽²³⁾. Par action du brome en solution méthanolique à basse température, l'acétate de furfuryle est transformé en acétate de diméthoxy-2,5 dihydro-2,5 furfuryle (X). Ce diacétal cyclique est hydrolysé à l'aide de l'acide sulfurique dilué en acétoxy-5 pentène-2 one-4 al-1 (XI), intermédiaire qui n'est pas isolé mais condensé, dès sa formation, avec l'hydrazine en hydroxyméthyl-3 pyridazine (XII) selon la méthode de Klauson-Kaas et Limborg ⁽²⁴⁾ ⁽²⁵⁾. L'existence de l'ester-aldéhyde-cétone (XI) est prouvée, non seulement par sa cyclisation en pyridazine, mais également par la formation d'une monosemicarbazone ⁽²⁴⁾ :



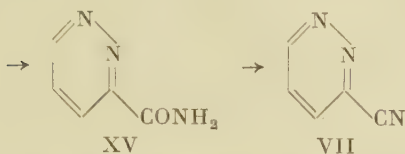
⁽²¹⁾ W. J. LEANZA, M. J. BECKER et E. F. ROGERS, *Journ. Amer. Chem. Soc.*, 1953, **75**, 4086.

⁽²²⁾ *Synthèses organiques*, Vol. collectif I, p. 41.

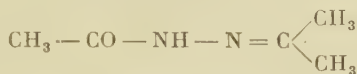
⁽²³⁾ *Synthèses organiques*, Vol. collectif I, p. 4.

⁽²⁴⁾ N. CLAUSSON-KAAS et F. LIMBORG, *Acta Chemica Scandinavica*, 1947, **1**, 619.

⁽²⁵⁾ N. CLAUSSON-KAAS, *Kongelige danske videnskabernes selskab Det mat. phys.*, 1947, **22**, 6.



Au cours de la cyclisation, les auteurs isolent, à côté de l'hydroxyméthyl-3 pyridazine (XII), un corps hygroscopique qu'ils n'ont pas étudié et que nous avons identifié : il s'agit de l'hydrazide de l'acide acétique $\text{CH}_3 - \text{CO} - \text{NH} - \text{NH}_2$, formé par action de l'hydrazine en excès sur l'acétoxy-5 pentène-2 one-4 al-1 ou sur l'ester acétique de l'hydroxyméthyl-3 pyridazine. Cet hydrazide est hygroscopique et nous l'avons condensé avec l'acétone en hydrazone :



qui n'abaisse pas le point de fusion de l'acétylhydrazone de l'acétone synthétisée de manière univoque selon Curtius et Hofmann ⁽²⁶⁾, par condensation de l'acétone avec l'hydrazide de l'acide acétique obtenu à partir de l'acétate d'éthyle et de l'hydrazine.

L'hydroxyméthyl-3 pyridazine est oxydée en carboxy-3 pyridazine (XIII) par le permanganate de potassium en solution aqueuse neutre ⁽²¹⁾. A l'ester éthylique préparé par Leanza, Becker et Rogers ⁽²¹⁾, nous avons préféré l'ester méthylique (XIV) obtenu avec un rendement quantitatif à l'aide d'une solution étherée de diazométhane. La carbo-méthoxy-3 pyridazine (XIV) est enfin amidifiée par l'ammoniac anhydre dans le méthanol absolu en carboxamido-3 pyridazine (XV) qui est ensuite déshydratée en cyano-3 pyridazine (VII) par l'oxychlorure de phosphore dilué dans le toluène.

Le rendement global en cyano-3 pyridazine, calculé à partir du furfural, est de 5 p. 100.

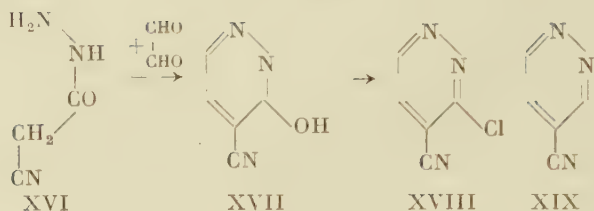
II. Préparation de la cyano-4 pyridazine. — A. Essai à partir de la chloro-3 cyano-4 pyridazine. — Une première voie d'accès, qui aurait présenté l'avantage d'être rapide tout en utilisant des matières premières simples, n'a pas donné de résultats.

L'hydrazide de l'acide cyanacétique (XVI), obtenu d'après von Rothenburg ⁽²⁷⁾, est condensé dans l'éthanol à 50° avec le glyoxal pris, sous forme de sa combinaison bisulfite, en hydroxy-3 cyano-4 pyridazine (XVII) suivant la technique de Schmidt et Druet ⁽²⁸⁾.

⁽²⁶⁾ T. CURTIUS et T. S. HOFMANN, *Journ. prakt. Chemie*, 1895 [2], **53**, 544.

⁽²⁷⁾ R. VON ROTHENBURG, *Berichte*, 1894, **27**, 687.

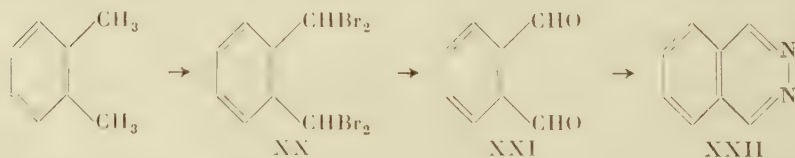
⁽²⁸⁾ P. SCHMIDT et J. DRUET, *Helv. Chim. Acta*, 1954, **37**, 134.



La chloro-3 cyano-4 pyridazine (XVIII) a pu être préparée par chauffage de l'hydroxy-3 cyano-4 pyridazine (XVII) dans l'oxychlorure de phosphore, mais elle s'est révélée très instable : sa décomposition est très rapide et elle n'a pu être analysée ; les tentatives de déshalogénéation, effectuées sur ce dérivé instable ont échoué et cette méthode a dû être abandonnée au profit d'une autre, plus longue, mais plus fructueuse.

B. A partir de la carboxamido-4 pyridazine. — Dans cette seconde méthode, la cyano-4 pyridazine est obtenue de manière analogue à la cyano-3 pyridazine, par déshydratation de l'amide correspondant.

Le produit de départ est constitué par l'ortho-xylène qui est transformé en $\alpha, \alpha', \alpha', \alpha'$ -tétrabromo-xylène (XX) par action du brome entre 120° et 175° sous irradiation aux rayons ultra-violet (29) (30). Le dérivé bromé est hydrolysé en aldéhyde orthophthalique (XXI), intermédiaire qui, traité par l'hydrazine, conduit à un benzologue de la pyridazine, la phthalazine (XXII) obtenue par Gabriel et Muller (31). Ces auteurs réalisent l'hydrolyse du dérivé tétrabromé par ébullition dans l'eau et n'isolent pas l'aldéhyde orthophthalique ; en opérant dans les mêmes conditions, il ne nous a pas été possible, quel que soit le temps de chauffage (8 à 50 heures) de parvenir aux rendements indiqués. Aussi cette hydrolyse a-t-elle été effectuée dans de meilleures conditions au moyen d'une solution hydro-alcoolique d'oxalate de potassium (30). Cette technique permet d'éviter en particulier la manipulation de quantités très importantes d'eau :

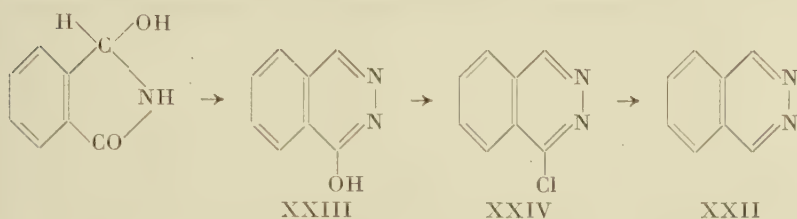


(29) J. THIELE et O. GUNTHER, *Annalen*, 1906, **347**, 107.

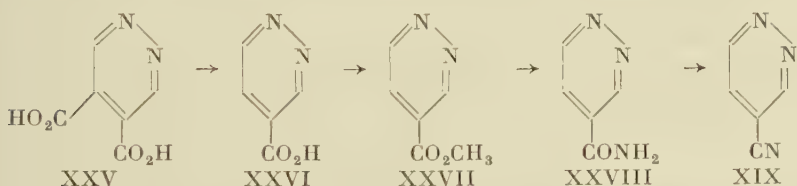
(30) *Organic Syntheses*, **34**, p. 82.

(31) S. GABRIEL et F. MULLER, *Berichte*, 1893, **26**, 521.

Une autre méthode de préparation de la phthalazine (XXII), initialement essayée, s'est révélée moins pratique : l'hydroxy-4 phthalazine (XXIII), obtenue selon Dunet et Willemart ⁽³²⁾ par condensation de l'hydrazine avec l'hydroxyphthalimidine, est transformée par la méthode de Gabriel et Neumann ⁽³³⁾ en chloro-4 phthalazine (XXIV) qui est désalogénée en phthalazine (XXII) selon Gabriel et Eschenbach ⁽³⁴⁾.



L'oxydation de la phthalazine par le permanganate de potassium en solution alcaline, effectuée selon Gabriel ⁽³⁵⁾, conduit à la dicarboxy-4,5 pyridazine (XXV) qui est ensuite décarboxylée partiellement par chauffage de sa solution aqueuse à 200° en autoclave ⁽²¹⁾ en carboxy-4 pyridazine (XXVI). A l'ester éthylique déjà connu ⁽²¹⁾, mais préparé avec un rendement médiocre, nous avons préféré l'ester méthylique (XXVII) obtenu quantitativement par action d'une solution étherée de diazométhane. De même que pour la cyano-3 pyridazine, l'ester méthylique est amidifié en carboxamido-4 pyridazine (XXVIII) et celle-ci est déshydratée par l'oxychlorure de phosphore, en cyano-4 pyridazine (XIX).



Le nitrile est ainsi préparé en huit stades avec un rendement global de 5,4 p. 100, calculé à partir de l'orthoxyène.

II. — Nitriles de la pyrimidine.

I. Préparation de la cyano-2 pyrimidine. — Pour accéder à ce nitrile, nous avons songé initialement à procéder par déshydratation de l'amide, méthode qui nous avait donné des résultats satisfaisants dans

⁽³²⁾ A. DUNET et A. WILLEMART, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1948, **15**, 1081.

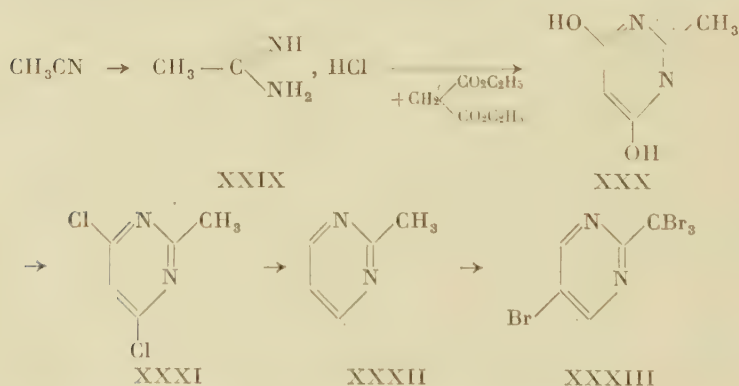
⁽³³⁾ S. GABRIEL et A. NEUMANN, *Berichte*, 1893, **26**, 521.

⁽³⁴⁾ S. GABRIEL et G. ESCHENBACH, *Berichte*, 1897, **30**, 3022.

⁽³⁵⁾ S. GABRIEL, *Berichte*, 1903, **36**, 3376.

les autres séries de cyanodiazines. La déshydratation de la carboxamido-2 pyrimidine en cyano-2 pyrimidine a pu être effectuée au moyen de l'oxychlorure de phosphore, mais la voie d'accès à l'amide lui-même s'est révélée extrêmement longue et pénible : elle ne comporte pas moins de neuf stades dont plusieurs avec des rendements peu élevés. Aussi, pour la préparation de quantités plus importantes de cyano-2 pyrimidine, avons-nous préféré utiliser comme matière première la chloro-2 pyrimidine qui permet d'atteindre le nitrile plus rapidement, en cinq étapes.

Méthode A. — Par déshydratation de la carboxamido-2 pyrimidine. — La carboxamido-2 pyrimidine (XXXVII) est obtenue en neuf stades à partir de l'acétonitrile ; ce dernier est transformé en chlorhydrate d'acétamidine (XXIX) par la méthode de Pinner (³⁶), seule méthode de préparation pratique. L'amidine est condensée avec le malonate d'éthyle en présence d'éthylate de sodium en méthyl-2 dihydroxy-4.6 pyrimidine (XXX) selon Henze, Clegg et Smart (³⁷). Ce dérivé est halogéné en méthyl-2 dichloro-4.6 pyrimidine (XXXI) par action de l'oxychlorure de phosphore (³⁷) (³⁸). La déshalogénéation catalytique, en présence de palladium sur charbon et sous pression d'hydrogène, de cette dichloropyrimidine, effectuée selon Smith et Christensen (³⁹) fournit la méthyl-2 pyrimidine (XXXII). Gabriel (⁴⁰) avait déjà préparé ce dérivé par déshalogénéation de la méthyl-2 chloro-4 pyrimidine à l'aide du zinc en poudre, mais avec des rendements très inférieurs :



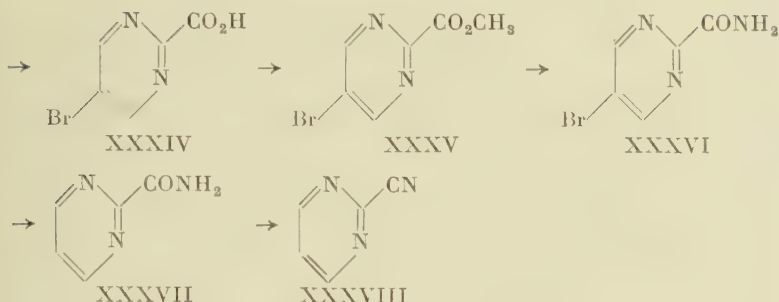
(³⁶) *Synthèses organiques*, Volume coll. I, p. 204.

(³⁷) H. R. HENZE, W. G. CLEGG et C. W. SMART, *Journ. Org. Chem.*, 1952, **17**, 1320.

(³⁸) J. BADDILEY, B. LYTGOE, D. McNEIL et A. R. TODD, *Journ. Chem. Soc. (London)*, 1943, 385.

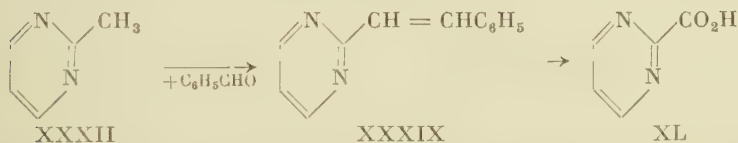
(³⁹) V. H. SMITH et B. F. CHRISTENSEN, *Journ. Org. Chem.*, 1955, **20**, 829.

(⁴⁰) S. GABRIEL, *Berichte*, 1904, **37**, 3638.

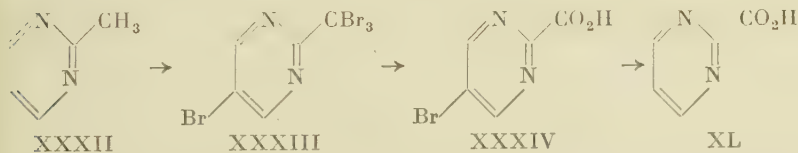


Contrairement à ce qui se passe pour la méthyl-4 pyrimidine qu'une oxydation permanganique transforme en carboxy-4 pyrimidine, la carboxy-2 pyrimidine (XL) ne peut être obtenue directement par oxydation de la méthyl-2 pyrimidine (XXXII) mais à l'aide de deux méthodes dont les auteurs n'ont donné que le schéma, sans aucun détail ni indication de mode opératoire ou de rendement :

1° selon Holland ⁽⁴¹⁾, la méthyl 2 pyrimidine est condensée avec le benzaldéhyde en styryl-2 pyrimidine (XXXIX) qui est oxydée en carboxy-2 pyrimidine (XL) par le permanganate de potassium en solution hypopyridinique :



2° selon Holland et Slack ⁽⁴²⁾, la méthyl-2 pyrimidine est halogénée en tribromométhyl-2 bromo-5 pyrimidine (XXXIII) qui est hydrolysée en carboxy-2 bromo-5 pyrimidine (XXXIV) et cette dernière est débromée catalytiquement en carboxy-2 pyrimidine (XL) :



Nous n'avons pu reproduire la synthèse de la styryl-2 pyrimidine bien qu'ayant appliqué à la méthyl-2 pyrimidine les méthodes utilisées

⁽⁴¹⁾ A. HOLLAND, *Chemistry and Industry*, 1954, 786.

⁽⁴²⁾ A. HOLLAND et R. SLACK, *Chemistry and Industry*, 1954, 1203.

par Gabriel ⁽⁴³⁾ dans la préparation des styryl-4 pyrimidines et par Ross ⁽⁴⁴⁾ (⁴⁵) dans celle des styryl-4 uraciles, à savoir la condensation du benzaldéhyde par chauffage en tube scellé dans diverses conditions en présence de chlorure de zinc ou d'autres catalyseurs. Nous avons été plus heureux avec la deuxième méthode qui nous a permis d'aboutir à la carboxamido-2 pyrimidine.

Le méthyl-2 pyrimidine (XXXII) est bromée dans l'acide acétique et en présence d'acétate de sodium, en tribromo méthyl-2 bromo-5 pyrimidine (XXXIII) qui est hydrolysée par le nitrate d'argent dans l'acide acétique dilué, en carboxy-2 bromo-5 pyrimidine (XXXIV) selon une technique déjà utilisée par Hammick dans les séries de la pyridine et de la quinoléine ⁽⁴⁶⁾ (⁴⁷) (⁴⁸) (⁴⁹). Holland et Slack ⁽⁵⁰⁾ débroment catalytiquement ce dérivé en carboxy-2 pyrimidine (XI); le but de notre synthèse n'étant pas l'acide lui-même mais son amide, nous avons préféré attendre d'avoir substitué celui-ci à celui-là, par l'intermédiaire de l'ester méthylique, pour éliminer le brome. La carboxy-2 bromo-5 pyrimidine (XXXIV) est donc estérifiée en carbométhoxy-5 bromo-4 pyridine (XXXV) par le diazométhane; l'ammoniac anhydre permet de passer à la carboxamido-2 bromo-5 pyrimidine (XXXVI). Cette dernière est débromée sous pression d'hydrogène et en présence de nickel Raney, en carboxamido-2 pyrimidine (XXXVII). Enfin l'amide est déshydraté en cyano-2 pyrimidine (XXXVIII) à l'aide de l'oxychlorure de phosphore.

Par cette méthode, le nitrile est obtenu en dix étapes avec un rendement global de 3 p. 100.

Méthode B. — A partir de la chloro-2 pyrimidine. — Parmi les quelques procédés de préparation de la chloro-2 pyrimidine (XLIII), à savoir la diazotation de l'amino-2 pyrimidine ⁽⁵¹⁾ (⁵²) (⁵³), l'halogénéation de l'hydroxy-2 pyrimidine ⁽⁵⁴⁾ (⁵⁵) ou la déshalogénéation partielle de la

(43) S. GABRIEL et J. COLMAN, *Berichte*, 1903, **36**, 3379.

(44) W. C. J. ROSS, *Journ. Chem. Soc. (Londres)*, 1948, 1138.

(45) D. M. BROWN et W. C. J. ROSS, *Journ. Chem. Soc. (Londres)*, 1948, 1715.

(46) B. R. BROWN, D. U. HAMMICK et B. H. THURLEYS, *Journ. Chem. Soc. (Londres)*, 1951, 1145.

(47) D. U. HAMMICK, *Journ. Chem. Soc. (Londres)*, 1926, 1302.

(48) D. U. HAMMICK, *Journ. Chem. Soc. (Londres)*, 1923, 2882.

(49) P. DYSON et D. U. HAMMICK, *Journ. Chem. Soc. (Londres)*, 1939, 781.

(50) N. SPERBER, D. PAPA, E. SCHWENK, M. SHERLOCK et R. FRICANO, *Journ. Am. Chem. Soc.*, 1951, **73**, 5732.

(51) C. G. OVERBERGER et I. C. KOGON, *Journ. Am. Chem. Soc.*, 1954, **76**, 1066.

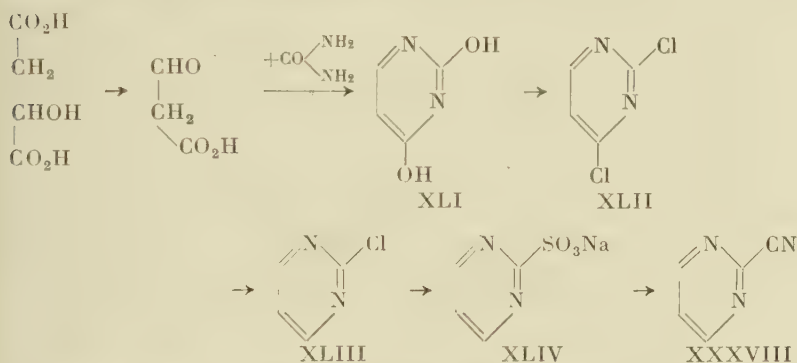
(52) K. L. HOWARD, U. S. P. 2 477 409, 26 juillet 1949.

(53) T. MATSUKAWA et B. OHTA, *Journ. Pharm. Soc. Japan*, 1949, **69**, 489.

(54) J. W. COPENHAVER et R. F. KLEINSCHMIDT, *Brit.* 663 302, 19 décembre 1951.

dichloro-2,4 pyrimidine (XLVIII) ⁽⁵⁵⁾ ⁽⁵⁶⁾, ce dernier s'est montré le plus facile à mettre en œuvre et a été adopté.

La chloro-2 pyrimidine (XLIII) est atteinte en trois stades à partir de l'acide malique; en effet, celui-ci, condensé avec l'urée selon Davidson et Baudisch ⁽⁵⁷⁾ dans l'oléum à 15 p. 100, conduit à l'uracile (XLI) qui est halogéné en dichloro-2,4 pyrimidine (XLII) ⁽⁵⁵⁾ ⁽⁵⁶⁾ ⁽⁵⁸⁾ ⁽⁵⁹⁾. Deux techniques différentes de chloruration ont été décrites et toutes deux ont été étudiées : selon Matsukawa et Ohta ⁽⁵⁵⁾, la dichloro-2,4 pyrimidine est préparée par fusion de l'uracile avec un mélange d'oxychlorure et de pentachlorure de phosphore, tandis que, dans le procédé de Boarland et Mac Omie ⁽⁵⁶⁾, la diméthylamine catalyse l'action chlorurante de l'oxychlorure de phosphore employé seul. La première méthode donne des rendements supérieurs (70 p. 100 au lieu de 57 p. 100) :



Chacune des deux techniques proposées par ces auteurs pour la désalogénéation partielle de la dichloro-2,4 pyrimidine en chloro-2 pyrimidine au moyen de la poudre de zinc ont été essayées; le rendement est de 68 p. 100 pour la méthode des auteurs japonais, au lieu de 30 p. 100.

Plusieurs tentatives de transformation directe de la chloro-2 pyrimidine en cyano-2 pyrimidine (XXXVIII) par action du cyanure cuivreux suivant la technique de Rosenmund et von Braun ⁽¹¹⁾ ⁽¹²⁾, au sein d'un solvant ou à sec, ont échoué; ainsi, la fusion du mélange de cyanure cuivreux et de chloro-2 pyrimidine à 190°, suivie d'une distillation ne produit qu'une fraction de la chloro-2 pyrimidine inchangée, le reste

⁽⁵⁵⁾ T. MATSUKAWA et B. OHTA, *Journ. Pharm. Soc. Japan*, 1950, **70**, 134.

⁽⁵⁶⁾ M. P. V. BOARLAND et J. F. W. McOMIE, *Journ. Chem. Soc. (Londres)*, 1951, 1218.

⁽⁵⁷⁾ D. DAVIDSON et O. BAUDISH, *Journ. Amer. Chem. Soc.*, 1926, **48**, 2382.

⁽⁵⁸⁾ S. GABRIEL, *Berichte*, 1903, **36**, 3383.

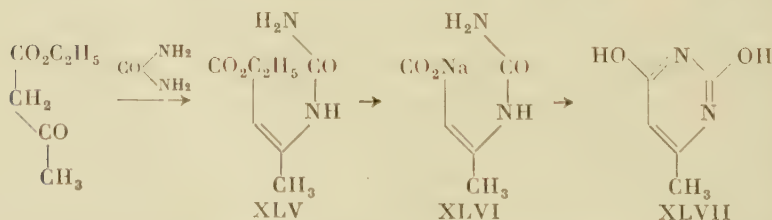
⁽⁵⁹⁾ G. E. HILBERT et T. B. JOHNSON, *Journ. Amer. Chem. Soc.*, 1930, **52**, 1152.

se décomposant. Des ébullitions à reflux de durée variable de ces mêmes réactifs dans la pyridine anhydre n'ont pas permis non plus d'obtenir la cyano-2 pyrimidine attendue.

La solution de ce problème nous a été finalement apportée par Ochiai et Yamanaka ⁽⁶⁰⁾ : une ébullition à reflux de la chloro-2 pyrimidine dans une solution aqueuse de sulfite de sodium aboutit au remplacement de l'halogène par un groupement sulfonique pour former le pyrimidine-sulfonate de sodium-2 (XLIV) ; la substitution nucléophile du groupement fonctionnel sulfonique par le groupement cyané est réalisée par pyrolyse, entre 250° et 300°, d'un mélange de cyanure de potassium et de dérivé sulfoné, accompagnée d'une distillation sous pression réduite.

La cyano-2 pyrimidine est obtenue en cinq étapes avec un rendement global de 5,4 p. 100.

II. Préparation de la cyano-4 pyrimidine. — La voie d'accès à ce nitrile peut se schématiser de la manière suivante : les matières premières constituées par l'urée et l'acétylacétate d'éthyle sont condensées en méthyl-4 uracile (XLVII) suivant la technique de Donleavy et Kise ⁽⁶¹⁾, avec formation intermédiaire de β -uramino-crotonate d'éthyle (XLV) et de β -uramino-crotonate de sodium (XLVI). Le passage du méthyl-4 uracile (XLVII) à la carboxy-4 pyrimidine (L) s'effectue en trois stades par la méthode de Gabriel et Colman ⁽⁶²⁾ : halogénéation du méthyl-4 uracile en méthyl-4 dichloro-2,6 pyrimidine (XLVIII) par l'oxychlorure de phosphore, réduction du dérivé dichloré en méthyl-4 pyrimidine (XLIX) à l'aide de la poudre de zinc et oxydation directe en carboxy-4 pyrimidine (L) par le permanganate de potassium en solution aqueuse neutre. La déshalogénéation du dérivé dichloré par la poudre de zinc s'effectue avec de meilleurs rendements que la réduction catalytique sur charbon palladié proposée par Overberger et Kogon ⁽⁶³⁾ :

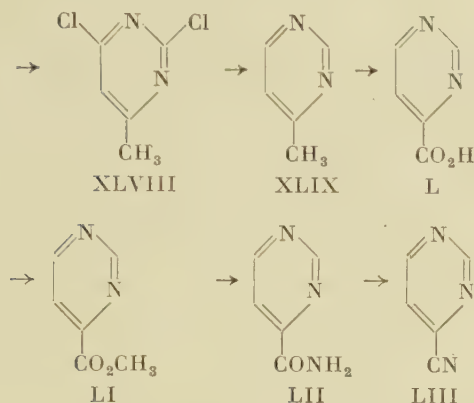


⁽⁶⁰⁾ E. OCHIAI et H. YAMANAKA, *Pharm. Bull. Japan*, 1955, **3**, 173.

⁽⁶¹⁾ J. J. DONLEAVY et M. A. KISE, *Synthèses organiques*, vol. collectif II, p. 400.

⁽⁶²⁾ S. GABRIEL et J. COLMAN, *Berichte*, 1899, **32**, 1525.

⁽⁶³⁾ C. G. OVERBERGER et I. C. KOGON, *Journ. Amer. Chem. Soc.*, 1954, **76**, 1879.



La carboxy-4 pyrimidine est estérifiée par le diazométhane avec un rendement quantitatif; les autres modes d'estérification essayés, comme l'ébullition à reflux de l'acide dans le méthanol additionné d'acides chlorhydrique ou sulfurique, conduisent à des rendements très inférieurs et voisins de 50 p. 100. La carbométhoxy-4 pyrimidine (LII), traitée par l'ammoniac anhydre fournit la carboxamido-4 pyrimidine (LII) qui est déshydratée par l'oxychlorure de phosphore, avec ou sans solvant en cyano-4 pyrimidine (LIII). La déshydratation de l'amide par l'anhydride phosphorique conduit à des rendements inconstants et médiocres.

Ce nitrile est ainsi préparé en sept étapes avec un rendement global de 5,5 p. 100, calculé à partir de l'urée et de l'acétylacétate d'éthyle.

III. Préparation de la cyano-5 pyrimidine. — Deux méthodes ont été essayées successivement :

A. Transformation de l'amino-4 cyano-5 pyrimidine en cyano-5 pyrimidine.

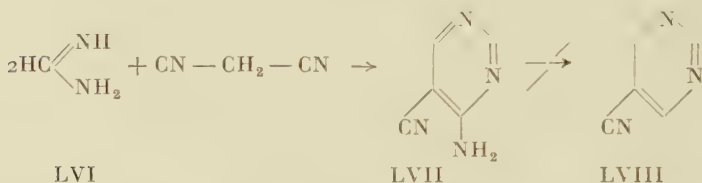
B. Déshydratation de la carboxamido-5 pyrimidine en cyano-5 pyrimidine.

La première n'a pas permis d'aboutir au nitrile attendu et sera résumée brièvement.

Méthode A. — Essai de préparation à partir de l'amino-4 cyano-5 pyrimidine. — L'amino-4 cyano-5 pyrimidine (LVII) est synthétisée par le procédé de Kenner, Lythgoe, Todd et Topham ⁽⁶⁴⁾, basé sur la condensation du chlorhydrate du formamidine (LVI) avec le nitrile maloni-

(64) G. W. KENNER, B. LYTHGOE, A. R. TODD et A. TOPHAM, *Journ. Chem. Soc.* (Londres), 1943, 388.

que (LV) dans l'éthanol absolu, en présence d'éthylate de sodium. Le chlorhydrate de formamidine est obtenu selon Brown ⁽⁶⁵⁾ par désulfuration réductrice de la thiourée au moyen du nickel Raney, tandis que le nitrile malonique résulte de la déshydratation, au moyen du pentachlorure de phosphore ⁽⁶⁶⁾, du cyanacétamide (LIV), lui-même préparé à partir du cyanacétate d'éthyle ⁽³⁷⁾.



Nous pensons atteindre la cyano-5 pyrimidine (LVIII) en éliminant le groupement aminé en position-4 par diazotation avec réduction corrélative mais tous les essais de diazotation de l'amino-4 cyano-5 pyrimidine ont échoué. En fait, très peu d'exemples de diazotation des amino-pyrimidines sont mentionnés dans la littérature chimique, particulièrement dans les positions-2 et-4 où le caractère aromatique est très atténué par suite de la proximité des atomes d'azote qui exercent un effet électromère négatif.

Méthode B. — A partir de la carboxamido-5 pyrimidine. — La synthèse de la carboxamido-5 pyrimidine (LXVI) est réalisée à partir de l'orthonitrotoluène en huit étapes : celui-ci, traité par l'oxyde jaune de mercure sous courant d'oxygène, conduit à une combinaison mercurique (LIX) qui est transformée à chaud par l'acide nitreux en ortho-nitrobenzaldéhyde (LX) ⁽⁶⁸⁾ ⁽⁶⁹⁾ ⁽⁷⁰⁾ ⁽⁷¹⁾. Comme l'ont déjà remarqué Alford et Schofield ⁽⁷²⁾, cette préparation de l'orthonitrobenzaldéhyde se fait avec des rendements bien supérieurs à ceux obtenus par la technique décrite dans *Organic Syntheses* ⁽⁷³⁾ que nous avons également essayée et où l'agent utilisé pour l'oxydation est l'anhydride chromique.

⁽⁶⁵⁾ D. J. BROWN, *Journal applied chemistry*, 1952, **2**, 202.

⁽⁶⁶⁾ *Synthèses organiques*, Vol. collectif I, p. 249.

⁽⁶⁷⁾ *Synthèses organiques*, Vol. collectif II, p. 410.

⁽⁶⁸⁾ A. REISSERT, *Berichte*, 1907, **40**, 4216.

⁽⁶⁹⁾ A. REISSERT, *Friedländer*, 1905-1907, **8**, 88, D. R. P. 182 217.

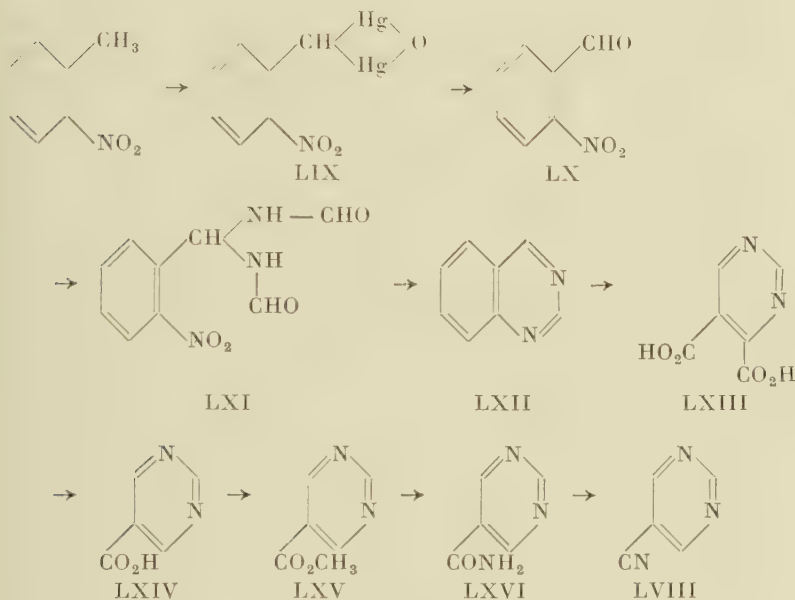
⁽⁷⁰⁾ A. REISSERT, *Friedländer*, 1905-1907, **8**, 89, D. R. P. 182 218.

⁽⁷¹⁾ A. REISSERT, *Friedländer*, 1908-1910, **9**, 162, D. R. P. 186 881.

⁽⁷²⁾ E. J. ALFORD et K. SCHOFIELD, *Journ. Chem. Soc. (Londres)*, 1952, 2102.

⁽⁷³⁾ *Organic Syntheses*, **24**, p. 75.

L'aldéhyde est condensé avec le formamide en ortho-nitrobenzylidène diformamide (LXI) qui est réduit et cyclisé en un benzologue de la pyrimidine, la quinazoline (LXII), par la poudre de zinc en milieu acétique selon Riedel ⁽⁷⁴⁾, Bogert et Mac Colm ⁽⁷⁵⁾. La quinazoline est ensuite oxydée par le procédé de Gabriel ⁽⁷⁶⁾ à l'aide du permanganate de potassium en milieu alcalin, en dicarboxy-4,5 pyrimidine (LXIII) qu'une sublimation sous pression réduite décarboxyle partiellement en carboxy-5 pyrimidine (LXIV) :



La carbométhoxy-5 pyrimidine (LXV) est préparée par la méthode au diazométhane, supérieure à celle décrite par Boarland et MacOmie ⁽⁷⁶⁾ qui opèrent dans le méthanol absolu saturé de gaz chlorhydrique, avec un rendement de 50 p. 100. L'ester méthylique est amidifié en carboxamido-5 pyrimidine (LXVI) par l'ammoniac anhydre et l'amide est déshydraté par l'oxychlorure de phosphore, en cyano-5 pyrimidine (LVIII).

Le rendement global de la suite des réactions, calculé à partir de l'ortho-nitroluène, est de l'ordre de 4 p. 100.

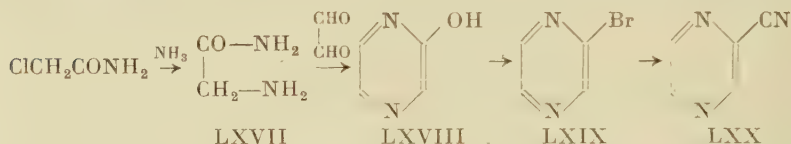
⁽⁷⁴⁾ J. D. RIEDEL, *Friedländer*, 1905-1907, **8**, 1238, D. R. P. 174 941.

⁽⁷⁵⁾ M. T. BOGERT et E. M. MAC COLM, *Journ. Amer. Chem. Soc.*, 1927, **49**, 2651.

⁽⁷⁶⁾ S. GABRIEL, *Berichte*, 1904, **37**, 3642.

III. — Nitrile de la pyrazine.

Préparation de la cyano-2 pyrazine. — Ce nitrile a été obtenu par Van Del Vecchio ⁽⁷⁷⁾, ainsi que par Karmas et Spoerri ⁽⁷⁸⁾, dans le premier cas par déshydratation de l'amide correspondant, le pyrazinamide, et dans le second cas par substitution nucléophile de la bromo-2 pyrazine (LXIX). Celle-ci est préparée en trois stades seulement à partir de l' α -chloro-acétamide et de l'ammoniac ⁽⁷⁹⁾ par l'intermédiaire de l'amide du glyocolle (LXVII) puis de l'hydroxypyrazine (LXVIII) :



Les rendements médiocres des diverses étapes de la méthode de Karmas et Spoerri nous ont amené à rejeter cette voie pour adopter celle de Van Del Vecchio que nous avons modifiée dans ses détails ; en particulier, à l'agent déshydratant utilisé par cet auteur, l'anhydride phosphorique, nous avons préféré l'oxychlorure de phosphore. L'orthophénylène-diamine, condensée avec le glyoxal sous forme de sa combinaison bisulfite, conduit à la quinoxaline (LXXI) ⁽⁸⁰⁾ ⁽⁸¹⁾ ⁽⁸²⁾ ⁽⁸³⁾ qui est oxydée par le permanganate de potassium en milieu alcalin, en dicarboxy-2,3 pyrazine (LXXII) selon la technique de Gabriel ⁽⁸¹⁾ modifiée par Solomons et Spoerri ⁽⁸⁴⁾. Le pyrazinoate de méthyle (LXXIV) peut être atteint par deux voies qui ont été successivement essayées :

1° selon Hall et Spoerri ⁽⁸⁵⁾, la dicarboxy-2,3 pyrazine est partiellement décarboxylée par sublimation sous vide en acide pyrazinoïque (LXXIII) qui est estérifié par le méthanol saturé d'acide chlorhydrique ;

2° selon Solomons et Spoerri ⁽⁸⁴⁾, la dicarboxy-2,3 pyrazine (LXXII) est déshydratée en anhydride correspondant (LXXV) par action de l'anhydride acétique puis l'estérification ménagée par le méthanol

⁽⁷⁷⁾ H. VAN DEL VECCHIO, *These polytechnic Institut Brooklyn*, 1944.

⁽⁷⁸⁾ G. KARMA et P. E. SPOERRI, *Journ. Amer. Chem. Soc.*, 1956, **78**, 2141.

⁽⁷⁹⁾ G. KARMA et P. E. SPOERRI, *Journ. Amer. Chem. Soc.*, 1952, **74**, 1580.

⁽⁸⁰⁾ *Organic Syntheses*, 1950, **30**, 86.

⁽⁸¹⁾ S. GABRIEL et A. SONN, *Berichte*, 1907, **40**, 4850.

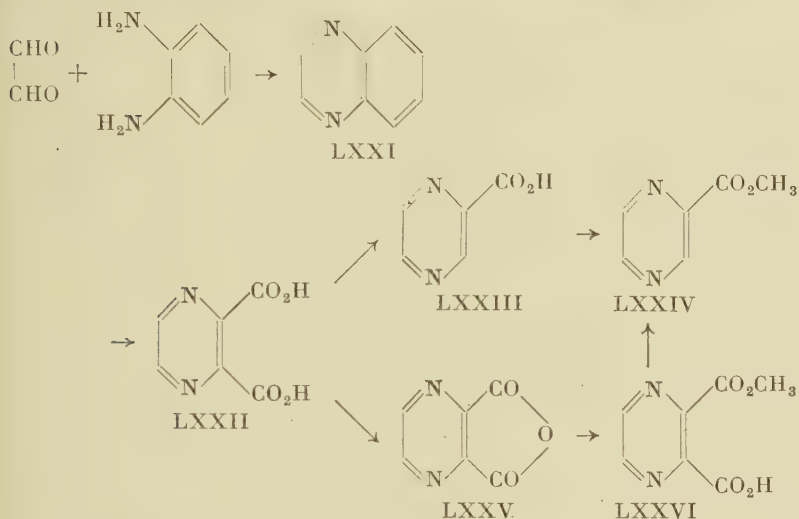
⁽⁸²⁾ O. HINSBERG, *Ann.*, 1887, **237**, 334.

⁽⁸³⁾ M. N. DVORNIKOFF, *U. S.* 2 521 287, 5 septembre 1950.

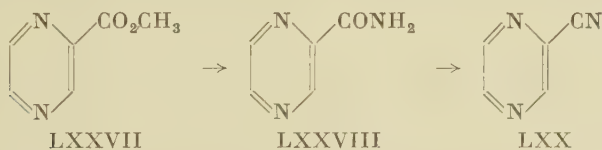
⁽⁸⁴⁾ I. A. SOLOMONS et P. E. SPOERRI, *Journ. Amer. Chem. Soc.*, 1953, **75**, 679.

⁽⁸⁵⁾ S. A. HALL et P. E. SPOERRI, *Journ. Amer. Chem. Soc.*, 1940, **62**, 664.

absolu donne le monoester méthylique de la dicarboxy-2,3 pyrazine (LXXVI) qui est ensuite décarboxylé par chauffage à 140° :



Bien que comportant un stade supplémentaire, cette dernière méthode, qui est plus pratique et dont les rendements sont meilleurs, a été adoptée. L'amidification du pyrazinoate de méthyle par l'ammoniac anhydre ⁽⁸⁵⁾ conduit au pyrazinamide (LXXVIII) qui est ensuite déshydraté en cyano-2 pyrazine (LXX) par l'anhydride phosphorique ⁽⁷⁷⁾ ⁽⁸⁶⁾ ⁽⁸⁷⁾ ou par l'oxychlorure de phosphore ; ce dernier réactif donne des réactions plus régulières et des rendements supérieurs :



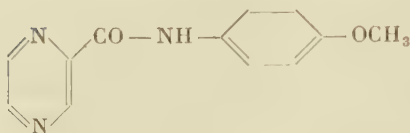
Le nitrile est préparé de la sorte en sept étapes avec un rendement global de 27,5 p. 100, calculé à partir de l'orthophénylènediamine.

Dans la série de la pyrazine, deux dérivés de substitution du pyrazinamide, la N-paraméthoxyphénylcarboxamido-2 pyrazine (LXXIX) et la N-β-naphtylcarboxamido-2 pyrazine (LXXX) ont été également syn-

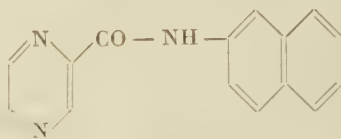
⁽⁸⁶⁾ W. R. BOEHME, *These polytechnic Institut Brooklyn*, 1942.

⁽⁸⁷⁾ S. KUSHNER, H. DALALIAN, J. L. SANJURJO, F. L. BACH, S. R. SAFIR, V. K. SMITH et J. H. WILLIAMS, *Journ. Amer. Chem. Soc.*, 1952, **74**, 3617.

thétisés, en vue d'une étude bactériologique, à partir du chlorure de l'acide pyrazinoïque et par la méthode de Schotten-Baumann :



LXXIX



LXXX

PARTIE EXPÉRIMENTALE

1° Synthèse de la cyano-3 pyridazine.

Hydroxy-3 carboxy-6 dihydro-4,5 pyridazine (III). — A une solution de 230 g d'acide α -cétoglutarique (1,57 moles) dans 390 ml d'eau bouillante agitée vigoureusement est ajoutée en 20 minutes une solution bouillante de 160 g d'hydroxyde de sodium (4 moles) et de 280 g de sulfate d'hydrazine (1,76 mole) dans 980 ml d'eau. Le dégagement de chaleur dû à la réaction produit une ébullition modérée qui est ensuite maintenue par chauffage pendant 5 minutes ; le produit qui précipite par refroidissement est essoré et cristallisé dans 270 ml d'acide chlorhydrique 2 N. F : 196° (au tube de Thiele), p : 181 g. Rdt : 81 p. 100.

Hydroxyméthyl-3 pyridazine (XII). — 10,1 g d'acétate de diméthoxy-2,5 dihydro-2,5 furfuryle (0,05 mole) sont portés 1 minute à l'ébullition avec 40 ml d'acide sulfurique 0,1 N ; la solution est refroidie rapidement, additionnée de 5 ml d'hydrazine hydratée (0,102 mole) et chauffée à reflux 20 minutes. L'extraction avec de l'éther contenant 7 p. 100 de méthanol fournit deux corps qui sont séparés par distillation : une fraction de tête est recueillie jusqu'à 135°-140° sous 6-7 mm ; ce corps, non étudié par Clauson-Kaas et Limborg⁽²⁴⁾ est l'hydrazide de l'acide acétique ainsi que nous le montrons plus loin. L'hydroxyméthyl-3 pyridazine rougeâtre et impure distille ensuite entre 140° et 165° sous 7-8 mm ; cristaux incolores. F : 66° après recristallisation dans un mélange à parties égales d'éther et d'éther de pétrole. Rdt : 28 p. 100.

Le produit très hygroscopique passant en tête, traité par l'acétone à l'ébullition, fournit de belles aiguilles blanches. F : 133° ; leur analyse (C, 52,62 p. 100 ; H, 8,54 p. 100 ; N, 24,20 p. 100) correspond à celle de l'acétylhydrazone de l'acétone ou isopropylidène acétylhydrazide, C₅H₁₀N₂ (C, 52,61 p. 100 ; H, 8,83 p. 100 ; N, 24,54 p. 100). La synthèse univoque de ce dérivé est effectuée à partir de l'acétate d'éthyle

et de l'hydrazine et le point de fusion du mélange des deux corps n'est pas abaissé. La fraction de tête est donc bien constituée par l'acétylhydrazide qu'un traitement par l'acétone transforme en acétylhydrazone de l'acétone.

Carbométhoxy-3 pyridazine (XIV). — A 10 g de carboxy-3 pyridazine (0,08 mole) délayés dans 100 mld d'éther par agitation mécanique et refroidie entre 0° et 5° est ajoutée la moitié environ des 750 mld d'une solution étherée de diazométhane obtenue à partir de 75 g de nitroso-méthylurée; 10 autres g d'acide et le reste de la solution de diazométhane sont ajoutés alternativement en 30 à 40 minutes et l'agitation est poursuivie 3 h entre 0° et 5°. Après un repos de 16 h en glacière, une partie de l'ester qui a précipité est recueillie par essorage et le reste par concentration des eaux mères; recrystallisé dans l'éther, l'ester fond à 139°; une purification par sublimation à 100° sous 0,01 mm donne des cristaux légèrement jaunes, solubles dans les solvants usuels. F : 139°-140°. Rdt : 100 p. 100.

Anal. ($C_6H_6N_2O_2$) : Calc. p. 100 : C, 52,17; H, 4,38; N, 20,28. — Tr. : C, 52,22; H, 4,48; N, 20,39.

Carboxamido-3 pyridazine (XV). — 70 g de méthanol absolu saturé d'ammoniac anhydre sont ajoutés à 27 g de carbométhoxy-3 pyridazine (0,19 mole) mis en suspension dans 27 g de méthanol absolu et le mélange est agité mécaniquement durant 20 h. Après un repos de quelques jours, l'amide est recueilli par essorage; un deuxième jet précipite après concentration des eaux mères. L'amide fond à 182° après recrystallisation dans l'eau il est sublimable à 150° sous 0,01 mm, soluble dans l'éthanol et le chloroforme. Rdt : 90 p. 100.

Cyano-3 pyridazine (VII). — *a) Méthode de Rosenmund et von Braun.* — Un mélange de 4 g de bromo-3 pyridazine (0,025 mole) et de 3,3 g de cyanure cuivreux (0,036 mole), pulvérisé et intimement mélangé au mortier, est placé dans un ballon de Claisen préparé pour la distillation sous vide et chauffé au bain d'huile après addition d'un cristal de sulfate de cuivre anhydre et d'une goutte de benzonitrile. Une pression de 15 mm est établie au bout de 10 minutes quand la température atteint 100° et celle-ci est amenée régulièrement à 180° en 15 minutes; à ce moment un liquide blanc distille et le chauffage est poursuivi à feu nu jusqu'à cessation de la distillation. Après purification par sublimation à 50° sous 0,01 mm, 0,859 g de cyano-3 pyridazine sont obtenus en cristaux blancs. F : 43°. Rdt : 32 p. 100. Les analyses sont portées dans le tableau I. D'autres essais effectués de manière analogue ont donné des résultats négatifs : en cours de chauff-

fage, entre 130° et 160° intervient une décomposition brutale accompagnée d'un dégagement d'acide bromhydrique.

b) Méthode au cyanure cuivreux au sein d'un solvant. — Des ébullitions à reflux du cyanure cuivreux avec la bromo-3 pyridazine, soit dans le toluène anhydre, soit dans la pyridine anhydre n'ont pas permis d'obtenir le nitrile escompté; une fraction importante de la matière première se décompose et ne peut être récupérée.

c) Par déshydratation de la carboxamido-3 pyridazine. — 3 g d'amide (0,028 mole) sont mis en contact 1 h avec 15 ml d'oxychlorure de phosphore (0,15 mole) puis, après addition de 15 ml de toluène anhydre, chauffés à reflux 1 h au bain d'huile. Le solvant et l'excès de réactif sont éliminés sous pression réduite; le résidu noir, après un séjour de 24 h à l'exsiccateur sur hydroxyde de sodium, est dissous dans 30 ml d'une solution saturée de carbonate disodique, à une température inférieure à 5°; la solution est épuisée à l'éther; l'extrait éthéré est lavé avec une solution saturée de chlorure de sodium et séché sur sulfate de sodium anhydre. L'éther est éliminé et le nitrile est purifié par cristallisation dans l'éther et sublimation à 50° sous 0,01 mm. Cristaux blancs. F : 43°-44°, solubles dans les solvants usuels. Rdt : 70 p. 100.

2° Synthèse de la cyano-4 pyridazine.

Chloro-3 cyano-4 pyridazine (XVIII). — 5 g d'hydroxy-3 cyano-4 pyridazine (0,041 mole) finement pulvérisés sont versés dans 50 ml d'oxychlorure de phosphore (0,54 mole) et chauffés à reflux 5 h. L'excès de réactif une fois éliminé par distillation sous vide, le résidu est versé sur de la glace et la solution noire est alcalinisée à l'hydroxyde de sodium à une température inférieure à 5°, puis épuisée à l'éther. L'extrait éthéré est séché sur chlorure de calcium anhydre; évaporé il fournit 6,61 g de cristaux jaunes. F : 40° qui verdissent rapidement à l'air. Cristallisés dans l'éther, ils donnent un produit légèrement jaune. F : 38°-39° qui verdit rapidement à l'air en perdant de l'acide chlorhydrique; la distillation à 125°-130° sous 3 à 4 mm fournit un produit blanc qui verdit également en se décomposant; l'analyse n'a pu en être effectuée en raison de son instabilité.

Phtalazine (XXII). — 345 g d' α, α', α' -tétrabromoxylène (0,81 mole) et 275 g d'oxalate de potassium (1,5 mole) sont chauffés à reflux 50 h dans un mélange de 2 litres d'éthanol et de 2 litres d'eau; environ 1 750 ml d'alcool sont éliminés par distillation; le résidu, non séparé

du goudron inattaqué, est neutralisé par une solution d'hydroxyde de sodium 10 N puis additionné de 108 g de sulfate d'hydrazine (0,68 mole) et de 84 g d'hydroxyde de potassium de façon à avoir une solution faiblement acide qui est chauffée à reflux pendant 1 h. Une quantité importante de sels minéraux précipite ; après 12 h de contact et essorage, le filtrat est saturé par 1 300 g d'hydroxyde de sodium et essoré à nouveau. Les deux précipités réunis sont lavés trois fois au benzène chaud tandis que la solution est épuisée au benzène. Celui-ci est éliminé et la phthalazine est distillée sous vide. Cristaux jaune clair. $E_{b_{29}}$: 189°. F : 70° ; cette opération répétée 21 fois a permis d'obtenir 606 g de phthalazine, soit un rendement moyen de 44 p. 100 ; celui-ci atteint 80 p. 100 avec des quantités moindres (jusqu'à 50 g) de dérivé tétrabromé.

Carbométhoxy-4 pyridazine (XXVII). — 40 g de carboxy-4 pyridazine (0,32 mole) délayés dans 100 ml d'éther par agitation mécanique et refroidis entre 0° et 5°, sont traités par 1 750 ml d'une solution étherée de diazométhane préparée à partir de 175 g de nitrosométhylurée ; le mode opératoire est identique à celui suivi pour la carbométhoxy-3 pyridazine. L'ester est purifié par cristallisation dans l'éther puis sublimation à 50° sous 0,01 mm ; cristaux blancs. F : 63°, solubles dans l'eau et les solvants usuels. Rdt : 100 p. 100.

Anal. ($C_6H_6N_2O_2$: 138,12) : Calc. p. 100 : C, 52,17 ; H, 4,38 ; N, 20,28. — Tr. : C, 52,34 ; H, 4,59 ; N, 20,40.

Carboxamido-4 pyridazine (XXVIII). — 95 g de carbométhoxy-4 pyridazine (0,68 mole) dissous dans 95 ml de méthanol absolu sont additionnés de 237 g de méthanol absolu saturé d'ammoniac anhydre et agités mécaniquement pendant 11 h. Après 24 h en glacière, l'amide est recueilli par essorage et recristallisé dans le méthanol. 79 g (Rdt : 94 p. 100) sont obtenus en deux jets ; cristaux blancs, sublimables à 170° sous 0,01 mm. F : 191°-192°.

Cyano-4 pyridazine (XIX). — a) A partir de la chloro-3 cyano-4 pyridazine. — Plusieurs essais de déshalogénéation de ce dérivé instable, soit avec la poudre de zinc, soit avec le nickel de Raney, dans diverses conditions, n'ont pas permis d'obtenir le nitrile attendu.

b) A partir de la carboxamido-4 pyridazine. — 5 g d'amide (0,04 mole) sont mis en suspension dans 20 ml d'oxychlorure de phosphore (0,21 mole) et chauffés à reflux 30 à 35 minutes au bain d'huile à 115°. Après refroidissement, l'excès de réactif est éliminé complètement sous pression réduite et le nitrile est extrait comme la cyano-3 pyridazine. Il est purifié par sublimation à 50° sous 0,01 mm ; cristaux blancs.

P: 70-80°, se dissout dans eau et les solvants usuels. Rélt: 90 p. 100. Le solide est assez instable et se décompose rapidement au chauffage. Les analyses sont portées dans le tableau I.

2. Synthèse de la pyrazole pyrimidine.

Tétraméthyle-2,4-bromopyrimidine XXXIII. — À une solution de 5,5 g de méthyle pyrimine (0,025 mole) et de 10 g d'acide de sodium (0,5 mole) dans 50 ml d'acide acétique agité et chauffé à 50-60°, sont ajoutés 11,5 g de bromure de sodium (0,5 mole) dissous dans 50 ml d'acide acétique, à une vitesse telle que la température ne dépasse pas 60°. Immédiatement le mélange se agité et chauffé à la même température pendant 10 minutes, puis refroidi, et le mélange est versé dans 500 ml d'eau. Une trace d'acide acétique dissout pour permettre de le agiter. Le solide formé est agité et chauffé à 60-70° pendant 10 minutes, puis refroidi et filtré. Le solide est séché à 100° pendant 2 heures. Rélt: 10 p. 100. Les cristaux légèrement jaunés sont dissous dans l'eau.

Carboxy-2-bromopyrimidine XXXIV. — Une solution de 4,7 g de nitrate d'argent (0,025 mole) dans 50 ml d'eau est ajoutée à 5,5 g de tétraméthyle-2-bromopyrimidine (0,025 mole) dissous dans 50 ml d'acide acétique agité, chauffé, et le mélange est chauffé pendant 10 minutes. Le mélange de bromure d'argent est versé dans 500 ml d'eau. Les cristaux sont séchés à 100° pendant 2 heures. Rélt: 10 p. 100. Les cristaux sont dissous dans l'eau. Une solution de 5,5 g de tétraméthyle-2-bromopyrimidine (0,025 mole) dans 50 ml d'acide chlorhydrique concentré et épaissi est chauffée pendant 10 minutes. Le mélange est chauffé pendant 10 minutes, puis refroidi et filtré. Le solide est séché à 100° pendant 2 heures. Rélt: 10 p. 100. Les cristaux sont dissous dans l'eau.

Carboxy-2-bromopyrimidine XXXV. — À une solution de 5,5 g de tétraméthyle-2-bromopyrimidine (0,025 mole) dans 50 ml d'acide acétique agité, chauffé, et le mélange est chauffé pendant 10 minutes. Le mélange de bromure d'argent est versé dans 500 ml d'eau. Les cristaux sont séchés à 100° pendant 2 heures. Rélt: 10 p. 100. Les cristaux sont dissous dans l'eau. Une solution de 5,5 g de tétraméthyle-2-bromopyrimidine (0,025 mole) dans 50 ml d'acide chlorhydrique concentré et épaissi est chauffée pendant 10 minutes. Le mélange est chauffé pendant 10 minutes, puis refroidi et filtré. Le solide est séché à 100° pendant 2 heures. Rélt: 10 p. 100. Les cristaux sont dissous dans l'eau.

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

amenée à 260° en 20 minutes, puis, dans le même temps à 300° où elle est maintenue tant que le nitrile distille. Le rendement moyen est de 21 p. 100.

4° Synthèse de la cyano-4 pyrimidine.

Carbométhoxy-4 pyrimidine (LI). — A. Estérification par le méthanol en milieu acide. — a) AVEC L'ACIDE SULFURIQUE. — 1 g de carboxy-4 pyrimidine (0,08 mole) délayé dans 10 ml de méthanol contenant 1 g d'acide sulfurique est chauffé à reflux 8 h ; l'alcool est distillé sous vide et le résidu est neutralisé dans la glace avec une solution saturée de carbonate de sodium puis épuisé à l'éther. La solution étherée, séchée sur sulfate de sodium anhydre, fournit l'ester méthylique qui est purifié par sublimation à 50° sous 0,01 mm ; belles aiguilles blanc neige, solubles dans l'eau et les solvants usuels. F : 70°-71°. Rdt : 46,5 p. 100.

Anal. ($C_6H_6N_2O_2$) : Calc. p. 100 : C, 52,17 ; H, 4,38 ; N, 20,28. — Tr. : C, 52,05 ; H, 4,54 ; N, 19,99.

b) AVEC L'ACIDE CHLORHYDRIQUE : une suspension de 1 g de carboxy-4 pyrimidine (0,008 mole) dans 10 g de méthanol absolu est saturée d'acide chlorhydrique sec. Après un contact de 12 h et une ébullition à reflux de 4 h au bain d'huile, le méthanol est éliminé par distillation sous pression réduite et l'ester est isolé de la même manière que précédemment. Rdt : 52 p. 100. La solution alcaline épuisée à l'éther est acidifiée par l'acide acétique et évaporée à sec sous pression réduite ; le résidu, épuisé par l'éthanol bouillant, fournit 0,215 g de carboxy-4 pyrimidine ce qui représente la moitié de l'acide n'ayant pas réagi ; le reste s'est décarboxylé sous l'action de l'acide minéral.

B. Estérification par le diazométhane. — 12 g de carboxy-4 pyrimidine (0,096 mole) mis en suspension dans 50 ml d'éther refroidi à 0°, sont traités, sous agitation constante, par 350 ml d'une solution étherée de diazométhane obtenue à partir de 35 g de nitrosométhylurée. Le mode opératoire est identique à celui des carbométhoxy-3 et -4 pyridazines ; le rendement est sensiblement quantitatif.

Carboxamido-4 pyrimidine (LII). — 31 g de carbométhoxy-4 pyrimidine (0,22 mole) dissous dans 31 g de méthanol absolu sont additionnés de 62 g d'une solution saturée d'ammoniac anhydre dans le méthanol absolu ; le mélange s'échauffe légèrement et des cristaux d'amide commencent à précipiter au bout de quelques minutes ; la réaction est complétée par un contact de 48 h. Les eaux mères concentrées, fournissent un deuxième jet ; 24,3 g d'amide sont obtenus après recris-

tallisation dans l'éthanol. La purification est faite par sublimation à 150° sous 0,01 mm; cristaux blancs, solubles dans l'eau, le méthanol, le chloroforme, peu dans l'éther. F : 197°. Rdt : 100 p. 100.

Anal. ($C_5H_5N_3O$) : Calc. p. 100 : C, 48,78; H, 4,09; N, 34,14. — Tr. : C, 49,07; H, 4,32; N, 33,83.

Cyano-4 pyrimidine (LIII). — 5 g de carboxamido-4 pyrimidine (0,04 mole), délayés dans 30 ml d'oxychlorure de phosphore (0,31 mole) sont laissés au repos 20 h puis chauffés à reflux à 1 h au bain d'huile à 135°-140°. L'excès de réactif est éliminé par distillation sous pression réduite et le nitrile est extrait de façon identique à la cyano-3 pyridazine. Rdt : 77 p. 100. Les analyses sont portées dans le tableau I.

5° Synthèse de la cyano-5 pyrimidine.

Carbométhoxy-5 pyrimidine (LXV). — Une suspension de 25 g de carboxy-5 pyrimidine (0,20 mole) dans 200 ml d'éther refroidi à 0° est traitée par la moitié des 1 250 ml d'une solution étherée de diazométhane préparée à partir de 125 g de nitrosométhylurée; 25 autres g de carboxy-5 pyrimidine sont ajoutés par fraction, alternativement avec le reste de la solution de diazométhane, en 30 minutes. L'agitation est poursuivie 3 h à 0°; après un repos de 16 h, l'ester est extrait de la même façon que la carbométhoxy-3 pyridazine; cristaux blancs. F : 84°, sublimables à 70° sous 0,01 mm. Rdt : 100 p. 100.

Carboxamido-5 pyrimidine (LXVI). — 40 g de carbométhoxy-5 pyrimidine (0,28 mole) dissous dans 40 g de méthanol anhydre sont additionnés de 90 g d'une solution saturée d'ammoniac anhydre dans le méthanol absolu. L'amide est essoré après un contact de 6 jours et recristallisé dans le méthanol; cristaux blancs. F : 214°. Rdt : 84 p. 100.

Cyano-5 pyrimidine (LVIII). — 5 g de carboxamido-5 pyrimidine (0,04 mole) finement pulvérisés au mortier sont délayés dans 35 ml d'oxychlorure de phosphore (0,36 mole) et chauffés à reflux pendant 1,40 h dans un bain d'huile porté à 135°-140°. L'excès de réactif est éliminé par chauffage léger sous pression réduite puis à l'exsiccateur sur hydroxyde de sodium et le nitrile est extrait comme la cyano-3 pyridazine. Il est purifié par sublimation à 60° sous 0,01 mm; cristaux blancs. F : 85°-86°, solubles dans l'eau et les solvants usuels. Rdt : 80 p. 100. Les analyses sont portées dans le tableau I.

TABLEAU I. — *Nitriles* : R — CN.

N°	R	F	Rdt p. 100	Formule brute	Poids moléculaire	C p. 100		H p. 100		N p. 100	
						Calc.	Tr.	Calc.	Tr.	Calc.	Tr.
VII		43°	70	$C_6H_3N_3$	105,10	57,14	57,09	2,88	3,06	39,99	39,76
XIX		79°	65	$C_6H_3N_3$	105,10	57,14	57,23	2,88	3,08	39,99	40,29
XXXVIII		42°	70	$C_6H_3N_3$	105,10	57,14	56,98	2,88	3,05	39,99	39,74
LIII		31°	74	$C_6H_3N_3$	105,10	57,14	56,96	2,88	2,98	39,99	39,80
LVIII		85°	80	$C_6H_3N_3$	105,10	57,14	57,06	2,88	2,80	39,99	39,70

6° Synthèse de la cyano-2 pyrazine.

A. Déshydratation du pyrazinamide par l'anhydride phosphorique. — 6 g d'amide (0,057 mole) mélangés au mortier à 7 g d'anhydride phosphorique (0,042 mole) sont versés dans un ballon à distiller sous vide qui est plongé dans un bain métallique chauffé à 100°; la température est alors élevée régulièrement jusqu'à 270° en 30 minutes tandis qu'une pression de 25 mm est maintenue constamment. Le chauffage est continué jusqu'à ce que le nitrile ne distille plus. Une nouvelle distillation fournit 2,25 g de cyano-2 pyrazine en cristaux blancs. $E_{b_{6.7}}$: 87°. F : 20°. Rdt : 44 p. 100.

B. Déshydratation du pyrazinamide par l'oxychlorure de phosphore. — 3 g d'amide (0,028 mole) sont laissés en contact 5 h avec 15 ml d'oxychlorure de phosphore (0,15 mole) puis chauffés à reflux au bain d'huile pendant 40 minutes. L'excès d'oxychlorure de phosphore est éliminé par chauffage léger sous 15 mm puis à l'exsiccateur sur hydroxyde de sodium. Le nitrile est extrait comme la cyano-3 pyridazine. Il est purifié par distillation. Rdt : 90 p. 100.

N-paraméthoxyphénylcarboxamido-2 pyrazine (LXXIX). — Une solution de 1,23 g de para-anisidine (0,01 mole) dans 3 ml de benzène anhydre est ajoutée à 12 ml d'une solution de chlorure de pyrazinoyle brut, obtenu par ébullition à reflux durant 1,30 h de 0,9 d'acide pyrazinoïque (0,0072 mole) dans 5,4 de benzène anhydre et 3,6 g de chlorure de thionyle (0,03 mole). Après un repos de 24 h, le précipité d'amide est essoré; un deuxième jet est obtenu par concentration des eaux mères. L'amide est purifié par recristallisation dans le chloroforme puis dans l'éther; cristaux jaune clair. F : 149°-150°, solubles dans l'éthanol et l'éthylène-glycol. Rdt : 66 p. 100.

Anal. ($C_{12}H_{11}N_3O_2$) : Calc. p. 100 : C, 62,87; H, 4,84; N, 18,33. — Tr. : C, 63,09; H, 5,05; N, 18,11.

N-β-naphtylcarboxamido-2 pyrazine (LXXX). — Cet amide est préparé de manière analogue au précédent à partir de 0,8 d'acide pyrazinoïque (0,0064 mole) et de 1,1 g de β-naphtylamine (0,0076 mole) avec un rendement de 30 p. 100; paillettes blanches très légères. F : 178°-179°, solubles dans le méthanol, l'éthanol et l'éthylène-glycol.

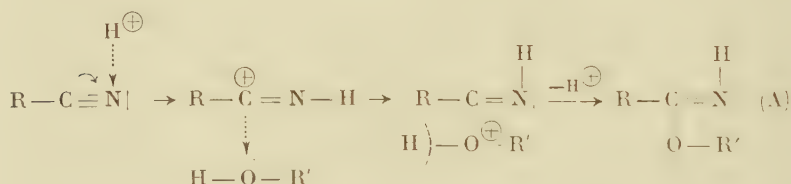
Anal. ($C_{15}H_{11}N_3O$) : Calc. p. 100 : C, 72,27; H, 4,45; N, 16,86. — Tr. : C, 72,29; H, 4,64; N, 16,88.

DEUXIÈME PARTIE

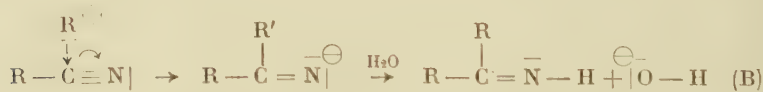
ÉTUDE CHIMIQUE DES NITRILES DES DIAZINES

La fonction nitrile possède une forte aptitude réactionnelle due à sa triple liaison ; en particulier elle donne lieu à un grand nombre de réactions d'additions : addition d'eau, d'hydrogène, d'hydracides, d'ammoniac, d'organo magnésiens et même d'hydrocarbures aromatiques.

Ces additions peuvent comporter l'attaque électrophile de la liaison $\text{—C}\equiv\text{N}$ par un réactif et la stabilisation du carbo-cation formé par une seconde attaque électrophile : un exemple en est fourni par la formation d'imino-ester en milieu chlorhydrique alcoolique (A) ou d'amidines en présence de chlorure d'aluminium et d'amines :



La triple liaison se prête également à des additions nucléophiles et de nombreuses condensations comportent une attaque par les anions actifs ou par les carbanions : ainsi l'addition d'hydrogène sulfuré, d'hydroxylamine, d'acide azothydrique ou la transformation en cétimines par les organométalliques (B) :

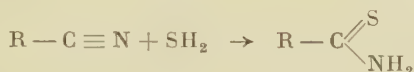


L'étude chimique des nitriles des diazines préparés dans la première partie se bornera à ces réactions d'additions ioniques et comportera six chapitres : I. Action de l'hydrogène sulfuré. — II. Action de l'hydroxylamine. — III. Action de l'acide azothydrique. — IV. Action de l'acide chlorhydrique et des alcools. — V. Action des amines et du chlorure d'aluminium. — VI. Action des composés organomagnésiens.

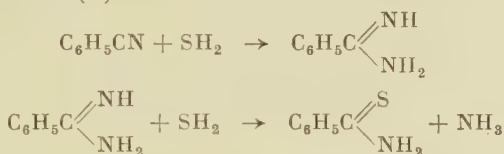
I. — Action de l'hydrogène sulfuré sur les nitrites des diazines.

Thioamides des diazines.

L'addition d'hydrogène sulfuré aux nitriles aromatiques s'effectue facilement en présence de catalyseurs qui sont généralement basiques ; c'est ainsi que le premier thioamide, le thiobenzamide a pu être préparé par Cahours ⁽⁸⁸⁾ par saturation d'une solution ammoniacale de benzonitrile par l'hydrogène sulfuré.



La fixation de l'hydrogène sulfuré sur le benzonitrile ne se faisant qu'en présence d'ammoniac, le mécanisme de réaction suivant a été suggéré par Bernthsen ⁽⁸⁹⁾ :



Bien qu'il ait été possible, dans quelques cas, d'isoler les amidines, cette interprétation est insuffisante : des thioamides sont encore obtenus lorsque le sulfhydrate d'ammonium est remplacé par des amines alcoylées ; il devrait se former selon ce mécanisme des N-alcoyl thioamides, or il ne s'en produit pas. C'est pourquoi Kindler ⁽⁹⁰⁾ a proposé un autre mécanisme faisant intervenir un produit intermédiaire dérivé de l'addition du sulfhydrate d'ammoniaque et de l'hydrogène sulfuré sur le nitrile.

En faveur de cette hypothèse, plaide le fait que les sulfhydrates de sodium ou de potassium peuvent aussi être utilisés comme catalyseurs.

Parmi ceux-ci, les plus souvent utilisés sont l'ammoniac, les amines aliphatiques (méthylamine, diméthylamine), les sulfhydrates de sodium ou de potassium et l'éthylate de sodium.

(88) A. CAHOURS, *C. R. Acad. Sci.*, 1848, **27**, 239.

(89) A. BERNTHSEN, *Annalen*, 1877, **184**, 290 et 1878, **192**, 46.

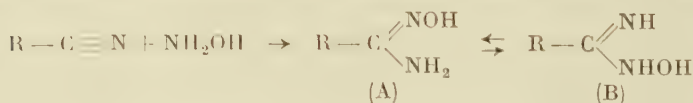
(90) K. KINDLER, *Liebigs Ann.*, 1923, **431**, 189.

Généralement, la préparation des thioamides s'effectue par chauffage sous pression du nitrile avec une solution alcoolique d'un sulfhydrate mais, dans le cas des nitriles des diazines, le chauffage est inutile et l'addition a lieu facilement à froid ; il suffit de saturer d'ammoniac puis d'hydrogène sulfuré secs une solution du nitrile dans l'éthanol absolu à 0° ; le thioamide précipite dès que la saturation en hydrogène sulfuré est atteinte ou après quelques heures. Pour les thiocarboxamido-3 et -4 pyridazines (I et II) et les thiocarboxamido-2, -4 et -5 pyrimidines (IV, V et VI) les rendements varient de 70 p. 100 à 90 p. 100. Seule l'hydroxy-3 cyano-4 pyridazine ne réagit pas dans ces conditions : dès le début du passage de l'ammoniac anhydre dans la solution éthanolique du nitrile, celui-ci précipite ; après saturation par l'hydrogène sulfuré et repos de 48 heures en glacière, la totalité du nitrile inchangé est récupérée ; l'inertie de ce nitrile semble due à son insolubilité dans les solutions éthanoliques ammoniacales. En effet, l'utilisation d'un autre solvant, la pyridine, selon la technique récente de Fairfull ⁽⁹¹⁾ a permis de préparer facilement l'hydroxy-3 thiocarboxamido-4 pyridazine (III) avec un rendement de 80 p. 100. Dans cette méthode, l'addition de l'hydrogène sulfuré aux nitriles aromatiques est effectuée dans la pyridine en présence d'une base forte comme la triéthylamine ; la réaction est complète en 2 à 3 heures à la température ambiante. La présence d'une base forte est nécessaire car sans elle la vitesse est très diminuée, la pyridine jouant le rôle de solvant mais intervenant aussi dans l'addition de l'hydrogène sulfuré comme le prouve l'abaissement considérable de la vitesse de réaction si elle est remplacée par le chloroforme.

II. — Action de l'hydroxylamine sur les nitriles des diazines.

Amidoximes des diazines.

Les amidoximes dérivent des nitriles par addition des éléments d'une mole d'hydroxylamine au niveau de la triple liaison $\text{—C}\equiv\text{N}$:



Il existe une forme tautomère (B) hydroxyamidine mais la plupart des réactions et des propriétés générales sont mieux expliquées par la

(91) A. E. S. FAIRFULL, J. L. LOWE et D. A. PEAK, *Journ. Chem. Soc. (Londres)*, 1952. 742.

forme amidoxime (A). Ces dérivés peuvent être préparés par action de l'hydroxylamine sur les nitriles, les imino-esters, les amidines et les thioamides, par action de l'ammoniac sur les aldoximes chlorés ou par réduction des hydroxyamidoximes et des acides nitrosoliques mais le procédé le plus simple reste l'addition de l'hydroxylamine aux nitriles.

La technique comporte plusieurs variantes : Tiemann et Kruger ⁽⁹²⁾ ⁽⁹³⁾ libèrent l'hydroxylamine dans le milieu par addition de carbonate de sodium à son chlorhydrate et la font digérer avec le nitrile en solution hydroalcoolique à 80° ; le carbonate de sodium peut être remplacé par le sodium ou les hydroxydes de sodium ou de potassium. Il est parfois nécessaire d'opérer à l'ébullition à reflux dans la pyridine aqueuse comme pour les amidoximes de l'acridine ou de poursuivre la réaction sous pression comme dans le cas de la nicotamidoxime ⁽⁹⁴⁾. Enfin, la quantité d'hydroxylamine mise en jeu est variable : Eitner et Weitz, pour préparer des amidoximes grasses à poids moléculaire élevé, utilisent le double de la quantité théorique d'hydroxylamine et prolongent la digestion 25 heures ⁽⁹⁵⁾.

La méthode de Tiemann et Kruger ⁽⁹²⁾ ⁽⁹³⁾ nous a donné des résultats satisfaisants dans la préparation des amidoximes des diazines la pyrazine-amidoxime (XIII), les pyridazines-amidoximes-3 et -4 (VII et VIII), l'hydroxy-3 pyridazine-amidoxime-4 (IX) et les pyrimidines-amidoximes-2 et -4 (X et XI) sont synthétisées avec des rendements compris entre 76 p. 100 et 92 p. 100, par digestion vers 75° de solutions aqueuses concentrées de mélanges équimoléculaires des nitriles diaziniques avec le chlorhydrate d'hydroxylamine et le carbonate de sodium.

La cyano-5 pyrimidine est le seul nitrile qui ne se transforme pas en amidoxime dans ces conditions : le chauffage à 75° pendant 4,30 h d'un mélange équimoléculaire de cyano-5 pyrimidine, chlorhydrate d'hydroxylamine et carbonate de sodium en solution aqueuse, suivi d'une ébullition à reflux de 1 heure ne donne pas l'amidoxime attendue mais seulement la carboxamido 5 pyrimidine, résultat de l'hydratation du nitrile. L'utilisation d'une autre matière première, la thiocarboxamido-5 pyrimidine (VI) a résolu ce problème : la pyrimidine amidoxime-5 (XII) a pu être obtenue par ébullition à reflux d'une solution hydroalcoolique d'un mélange équimoléculaire de thioamide, chlorhydrate d'hydroxylamine et carbonate de sodium selon un procédé employé par Tiemann ⁽⁹⁶⁾ pour la benzamidoxime et par Spilker ⁽⁹⁷⁾ pour la salicylamidoxime.

⁽⁹²⁾ F. TIEMANN, *Berichte*, 1884, **17**, 126.

⁽⁹³⁾ F. TIEMANN et P. KRUGER, *Berichte*, 1884, **17**, 1685.

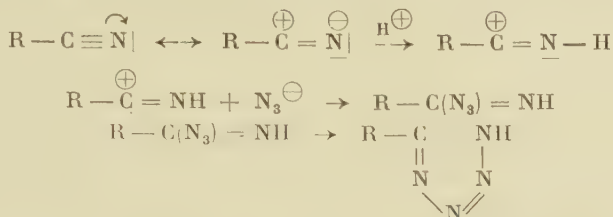
⁽⁹⁴⁾ L. MICHAELIS, *Berichte*, 1891, **24**, 3439.

⁽⁹⁵⁾ P. EITNER et H. WEITZ, *Berichte*, 1893, **26**, 2840.

⁽⁹⁶⁾ F. TIEMANN, *Berichte*, 1886, **19**, 1668.

⁽⁹⁷⁾ A. SPILKER, *Berichte*, 1889, **22**, 2773.

l'obtention d'un carbo-cation actif ce qui facilite l'approche de l'ion azide :



Parmi les méthodes récentes d'obtention des tétrazoles monosubstitués, nous avons choisi la méthode de Mihina et Herbst ⁽¹⁰²⁾ consistant en un chauffage en tube scellé à 150° d'un mélange du nitrile diazinique avec l'azothydrate de sodium, l'acide acétique et l'isopropanol ; elle présente l'inconvénient d'être très longue (4 à 5 jours) mais donne de bons rendements (60 à 90 p. 100) dans la préparation des (tétrazolyl-5')-3 et -4 pyridazines (XIV et XV), de l'hydroxy-3 (tétrazolyl-5')-4 pyridazine (XVI) et des (tétrazolyl-5') 2 et -4 pyrimidines (XVII et XVIII). Par contre, pour la (tétrazolyl-5')-5 pyrimidine (XIX) les rendements sont inférieurs à 5 p. 100 et ce tétrazole n'a pu être préparé avec des rendements satisfaisants qu'au moyen de la technique de Finnegan, Henry et Lofquist ⁽¹⁰¹⁾, d'ailleurs plus simple et plus pratique que la précédente puisqu'il suffit de chauffer la cyano-5 pyrimidine avec l'azothydrate d'ammonium pendant 7 heures à 125°-130° au sein du diméthylformamide.

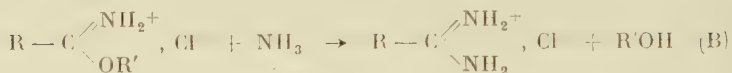
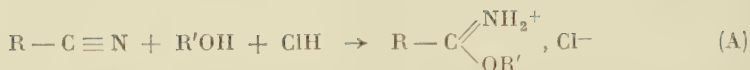
IV. — Action de l'acide chlorhydrique et des alcools sur les nitrites des diazines.

Imino-esters et amidines des diazines.

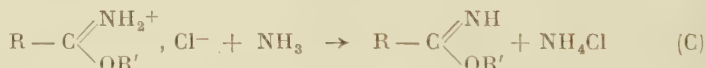
Pinner a décrit dès 1877 ⁽¹⁰³⁾ la synthèse d'amidines non substituées à partir des nitriles par l'intermédiaire des imino-esters : le nitrile est dissous ou mis en suspension dans un alcool anhydre et traité par un excès d'acide chlorhydrique sec puis le chlorhydrate de l'imino-ester, soumis à l'action de l'ammoniac en solution alcoolique, forme le chlorhydrate d'amidine :

⁽¹⁰²⁾ J. S. MIHINA et R. M. HERBST, *Journ. Org. Chem.*, 1950, **15**, 1082.

⁽¹⁰³⁾ A. PINNER et F. KLEIN, *Berichte*, 1877, **10**, 1889.



La méthode est très générale : des alcools autres que l'éthanol ont été utilisés et l'acide bromhydrique peut remplacer l'acide chlorhydrique ; seuls les nitriles acylés comme les cyanures d'acétyle ou de benzyle ne se prêtent pas à cette réaction ni certains nitriles aromatiques ortho-substitués tels l'ortho-tolunitrile, le nitro-2 méthyl-4 benzonitrile ou l'amino-2 méthyl-4 benzonitrile ; l'absence de réactivité est due, chez ces derniers, à un empêchement stérique. Bien que la présence de fonctions basiques puisse empêcher la formation d'imino-ester comme l'ont constaté Goldberg et Kelly ⁽¹⁰⁴⁾ le nitrile se séparant du milieu à l'état de chlorhydrate qui ne réagit plus, les nitriles diaziniques se prêtent facilement à cette addition électrophile. Les imino-esters des diazines se sont montrés très stables même à l'état de bases, forme sous laquelle ils ont rarement été décrits ⁽¹⁰⁵⁾ puisqu'ils sont le plus souvent obtenus et utilisés à l'état de chlorhydrates. Les chlorhydrates des imino-esters des diazines sont préparés par la méthode classique de Pinner ⁽¹⁰³⁾ et les bases sont déplacées de leurs sels sous l'action de l'ammoniac anhydre à -15° , selon une méthode déjà utilisée par Delaby, Reynaud et Bergot ⁽¹⁰⁶⁾ dans la synthèse de quelques imino-théoates :



La réalisation de cette opération à très basse température évite la formation de chlorhydrates d'amidines selon l'équation B, l'ammoniac ne jouant que le rôle d'une base forte déplaçant une base plus faible.

Les imino-esters des diazines sont des solides blancs, stables, cristallisables dans les solvants usuels et facilement sublimables sous 0.01 mm sans décomposition. Le pyrazinimide d'éthyle (XXIV), les pyridazine-carboximide de méthyle-3 et -4 (XX et XXI) et le pyrimidine-carboximide d'éthyle-4 (XXII) sont préparés de cette manière.

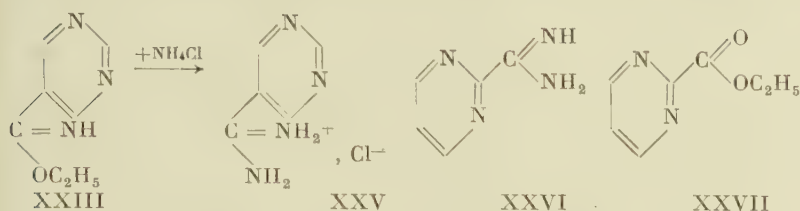
Le pyrimidine-carboximide d'éthyle-5 (XXIII) est particulièrement stable : 50 p. 100 en sont récupérés après chauffage en solution alcoolique ammoniacale, le reste se transformant en chlorhydrate

⁽¹⁰⁴⁾ A. A. GOLDBERG et W. KELLY, *Journ. Chem. Soc. (Londres)*, 1947, 637.

⁽¹⁰⁵⁾ H. J. BARBER et R. SLACK, *Journ. Amer. Chem. Soc.*, 1944, **66**, 1607.

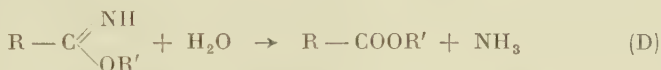
⁽¹⁰⁶⁾ R. DELABY, P. REYNAUD et P. BERGOT, *C. R. Acad. Sci.*, 1958, **246**, 125.

d'amino-5 pyrimidine (XXV) ; celui-ci peut aussi être obtenu par chauffage de l'imino-ester base avec le chlorure d'ammonium dans l'éthanol :



Seuls les imino-esters de la pyrimidine en position -2 n'ont pu être préparés de cette manière, la réaction ne produisant qu'un mélange d'amidino-2 pyrimidine (XXVI) et carboxamido-2 pyrimidine.

Diverses réactions secondaires peuvent limiter la méthode de Pinner, comme la décomposition en présence de traces d'eau qui est accélérée par les ions H et qui produit des esters (équation D) ; ainsi la formation d'esters comme la carbéthoxy-2 pyrimidine (XXVII), les carbo-méthoxy-3 et -4 pyridazines et la carbéthoxy-4 pyrimidine est observée au cours de la préparation des imino-esters :



De même, la décomposition spontanée des sels d'esters imidiques selon l'équation E explique la formation de quantités parfois importantes d'amides isolés en même temps que les imino-esters : pyrazinamide, carboxamido-3 pyridazine et carboxamido-4 pyrimidine :



Le rôle important de ces réactions secondaires se reflète dans les rendements en imino-esters qui sont parfois médiocres.

V. — Addition d'amines aux nitriles des diazines.

Amidines N-monosubstituées des diazines.

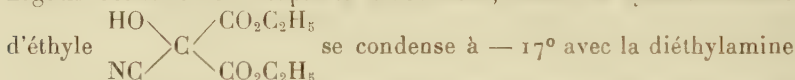
Jusqu'en 1946, aucune méthode de préparation pratique, en dehors de la méthode de Pinner, ne permettait d'obtenir directement les amidines N-monosubstituées à partir des nitriles ; c'est alors que débutèrent les travaux de l'école anglaise d'Oxley, Partridge et Short qui devaient finalement mettre au point toute une gamme de synthèses des amidi-

nes, non seulement à partir des nitriles mais aussi à partir des acides carboxyliques et des amides N-monosubstitués ⁽¹⁰⁷⁾ ⁽¹⁰⁸⁾.

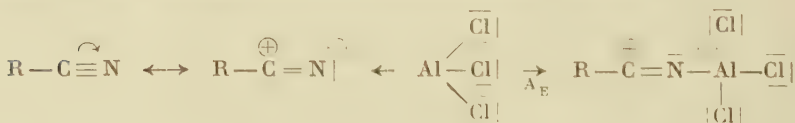
La fixation des amines sur les nitriles est effectuée soit par l'intermédiaire de sels d'arylammonium ⁽¹⁰⁹⁾ ⁽¹¹⁰⁾ ⁽¹¹¹⁾, soit au moyen d'halogénures d'amino-magnésium substitués ⁽¹¹²⁾, soit directement en présence de catalyseurs du type Friedel et Crafts ⁽¹¹³⁾. Nous avons choisi et utilisé très largement ce dernier procédé pour la synthèse des amidines N-monosubstituées des diazines :



Oxley, Partridge et Short, voulant réaliser la synthèse d'amidines libres ou substituées par addition directe d'ammoniac ou d'amines sur les nitriles ont mis à profit des catalyseurs de type Friedel-Crafts, tels les chlorures d'aluminium de zinc, de fer ou d'étain pour les raisons suivantes : les rares nitriles connus qui se combinent directement à l'ammoniac ou aux amines contiennent des groupes à effet électromère négatif activant leur capacité d'addition ; ainsi le cyanotartronate



la di-*n*-propylamine et la benzylamine ⁽¹¹⁴⁾. Il semblait donc probable que la réactivité des nitriles puisse être stimulée, comme celle des composés à groupement carbonyle, par des catalyseurs usuels des réactions électrophiles tel le chlorure d'aluminium ; en effet, celui-ci en se fixant sur l'azote lié au carbone, détermine la formation d'un carbocation par le déplacement d'un doublet de liaison π et le carbo-cation se stabilise par une seconde attaque électrophile sur l'amine :



⁽¹⁰⁷⁾ P. OXLEY, M. W. PARTRIDGE, T. D. ROBSON et W. F. SHORT, *Journ. Chem. Soc. (Londres)*, 1946, 763.

⁽¹⁰⁸⁾ P. OXLEY, D. A. PEAK et W. F. SHORT, *Journ. Chem. Soc. (Londres)*, 1948, 1618.

⁽¹⁰⁹⁾ P. OXLEY et W. F. SHORT, *Journ. Chem. Soc. (Londres)*, 1946, 147.

⁽¹¹⁰⁾ P. OXLEY et W. F. SHORT, *Journ. Chem. Soc. (Londres)*, 1947, 382.

⁽¹¹¹⁾ P. OXLEY, M. W. PARTRIDGE et W. F. SHORT, *Journ. Chem. Soc. (Londres)*, 1948, 303.

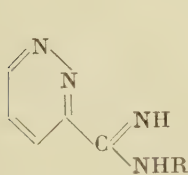
⁽¹¹²⁾ R. P. HULLIN, J. MILLER et W. F. SHORT, *Journ. Chem. Soc. (Londres)*, 1947, 394.

⁽¹¹³⁾ P. OXLEY, M. W. PARTRIDGE et W. F. SHORT, *Journ. Chem. Soc. (Londres)*, 1947, 1110.

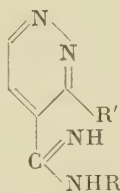
⁽¹¹⁴⁾ R. J. CURTISS et L. F. NICKELL, *Journ. Amer. Chem. Soc.*, 1913, **35**, 887.

D'un autre côté, le chlorure d'aluminium et les agents électrophiles similaires donnent facilement des ammines avec l'ammoniac et les amines, ce qui réduit leur efficacité, laquelle est en outre conditionnée par la solubilité de ces complexes dans le milieu; c'est ainsi que le fluorure de bore ne catalyse pas l'addition de la cyclohexylamine sur le benzonitrile à cause de la formation d'une monoamine très stable. Dans leur mode opératoire, Oxley et ses collaborateurs laissent certains points imprécis : après l'addition du catalyseur au mélange fondu de nitrile et d'amine qui déclenche une réaction exothermique, le mélange est refroidi aussitôt et l'amidine extraite, ou bien le chauffage est poursuivi durant un temps variable. Les raisons du choix de l'une ou l'autre de ces deux méthodes ne sont pas données et leurs avantages respectifs ne sont pas mis en évidence. Il semble néanmoins que la prolongation du chauffage ait l'inconvénient de favoriser la formation d'amidines N,N'-disubstituées.

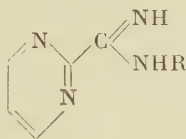
L'application systématique du chlorure d'aluminium à la synthèse des amidines des diazines nous a permis de constater, en tous les cas, que les meilleurs rendements sont atteints lorsque le mélange n'est pas chauffé après l'addition complète du catalyseur. Il suffit de porter le mélange nitrile-amine à une température suffisante pour qu'une réaction exothermique se développe avec assez d'ampleur dès les premières additions de chlorure d'aluminium et d'assurer ensuite une montée régulière de la température par addition du reste du catalyseur tout en homogénéisant le milieu par agitation à la main avec un thermomètre. Dans la plupart des cas, les trois réactifs sont mis en œuvre en proportions équimoléculaires, un excès d'amine ou de catalyseur ne favorisant pas les rendements. Cette méthode a permis la synthèse des amidines N-monosubstituées de la pyridazine en position -3 (XXVIII) et -4 (XXIX et XXX), de la pyrimidine en position -2 (XXXI) et -4 (XXXII) et de la pyrazine (XXXIV).



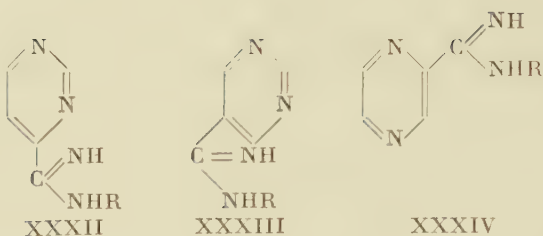
XXVIII



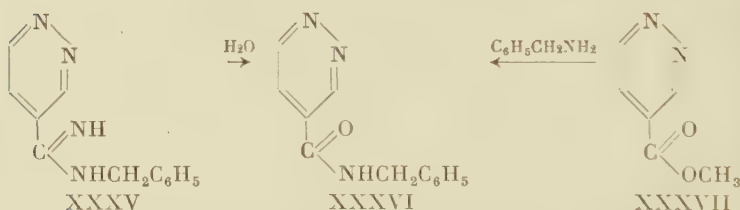
R' = H XXIX
R' = OH XXX



XXXI



Une exception est notée lors de l'addition de la benzylamine sur la cyano-4 pyridazine : ce n'est pas la N-benzylamidino-4 pyridazine attendue (XXXV) qui est isolée, mais un mélange, séparé par chromatographie, de carboxamido-4 pyridazine et de N-benzylcarboxamido-4 pyridazine (XXXVI), la première provenant de l'hydratation d'une partie du nitrile et la seconde de l'hydrolyse partielle de l'amidine :



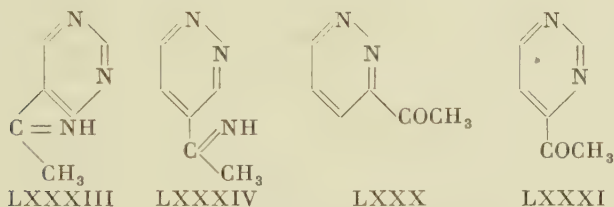
elle est identifiée à l'aide du point de fusion mélangé avec la N-benzylcarboxamido-4 pyridazine préparée par amidification de la carbo-méthoxy-4 pyridazine (XXXVII) par la benzylamine.

Par contre, cette méthode générale de synthèse des amidines des diazines est inutilisable sous cette forme, dans le cas des amidino-5 pyrimidines (XXXIII). Sous l'action conjuguée de la chaleur et du chlorure d'aluminium, la cyano 5 pyrimidine, moins stable que les autres nitriles diaziniques, se polymérise en donnant naissance à des gommes et à des résines insolubles dans la plupart des solvants et les rendements en amidine sont pratiquement nuls. Ils le restent si la condensation est opérée par ébullition à reflux dans un solvant comme le benzène ou si le chlorure d'aluminium est remplacé par le chlorure de zinc. Les amidines de cette série n'ont pu être obtenues que par une ébullition à reflux dans le sulfure de carbone du mélange nitrile-amine-chlorure d'aluminium et encore les rendements restent-ils médiocres.

VI. — Action des composés organo-magnésiens sur les nitriles des diazines. Cétones, cétimines et amides N,N-disubstitués des diazines.

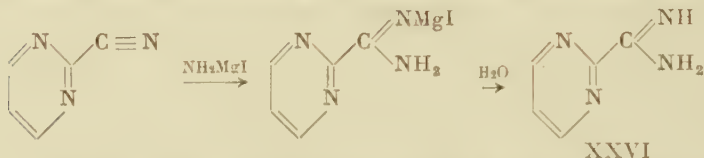
Les divers nitriles diaziniques présentent des différences de comportement assez marquées vis-à-vis des deux organo-magnésiens étudiés : l'iodure de méthyl-magnésium et le bromure de N,N-diéthylaminomagnésium. Les cyano-3 pyridazine, cyano-4 pyrimidine et cyano-pyrazine réagissent avec l'iodure de méthyl-magnésium pour donner les acétyl-3 pyridazine (LXXX), acétyl-4 pyrimidine (LXXXI) et acétyl-2 pyrazine.

Par contre, avec la cyano-4 pyridazine et la cyano-5 pyrimidine, bien que la décomposition des complexes magnésiens par l'eau soit effectuée dans les mêmes conditions, ce ne sont pas les cétones qui sont obtenues mais les cétimines, l'hydrolyse restant incomplète :

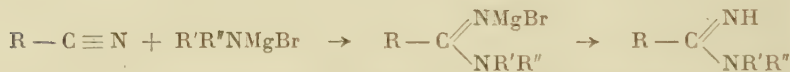


L'(éthanimino-1')-4 pyridazine (LXXXIV) et l'(éthanimino-1')-5 pyrimidine (LXXXIII) sont des solides blancs bien cristallisés et stables ; la première est sublimable à 80° sous 0,01 mm sans décomposition. Habituellement, les cétimines sont aisément hydrolysées à froid par les acides étendus en cétones ; pourtant ces deux cétimines se sont montrées particulièrement réfractaires à l'hydrolyse aussi bien par l'acide chlorhydrique que par l'acide nitreux ou l'hydroxyde de sodium dans diverses conditions : à froid les cétimines sont récupérées en plus ou moins grande proportion et à chaud elles sont dégradées, sans doute avec ouverture du cycle, mais sans donner naissance en aucun cas aux cétones. Quant à la cyano-2 pyrimidine, son comportement est totalement différent ; des produits de sa réaction avec l'iodure de méthyl-magnésium est isolé un corps jaune fluorescent, instable, non caractérisé et de l'amidino-2 pyrimidine (XXVI) dont le mécanisme de formation reste obscur. Récemment, Hullin, Miller et Short ⁽¹²⁾ ont préparé, avec un faible rendement, la benzamidine par action de

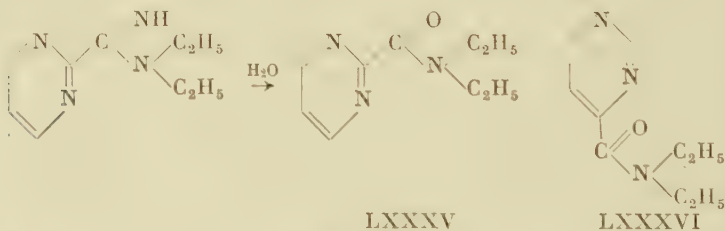
l'iodure de méthyl-magnésium sur le benzonitrile ; pour expliquer la présence de l'amidino-2 pyrimidine, nous pouvons imaginer une réaction analogue mais encore nous faut-il admettre la formation dans le milieu d'ammoniac en concentration suffisante pour transformer l'iodure de méthyl-magnésium en iodure d'amino-magnésium :



L'utilisation, dans la synthèse des amidines, des complexes produits à partir d'alcyl- ou d'aryl-nitriles et d'halogénures d'amino-magnésium est due à Hullin, Miller et Short ⁽¹¹²⁾ ; la méthode a été mise à profit par Lorz et Baltzly ⁽¹¹⁵⁾ dans la synthèse d'amidines de la quino-
léine :



Le remplacement d'un alcyle par un aryle dans les halogénures d'amino-magnésium abaissant fortement le rendement, cette méthode est surtout applicable aux N,N-dialcylamidines. Nous l'avons employée pour tenter d'obtenir les N,N-diéthylamidino-2 et -4 pyrimidines mais tout comme la N-benzylamidino-4 pyridazine, ces amidines sont particulièrement sensibles à l'hydrolyse qui les transforme en N,N-diéthylcarboxamido-2 pyrimidine (LXXXV) et N,N-diéthylcarboxamido-4 pyrimidine (LXXXVI) :



En même temps que ces dérivés sont isolés des amides non substitués ainsi que de l'amidino-2 pyrimidine (XXVI), comme dans la réaction de la cyano-2 pyrimidine avec l'iodure de méthyl-magnésium. Les autres nitriles essayés, tels la cyano-4 pyridazine et la cyano-5 pyrimidine ne réagissent pas avec le bromure de N,N-diéthylaminomagnésium.

⁽¹¹⁵⁾ E. Lorz et R. BALTZLY, *Journ. Amer. Chem. Soc.*, 1948, 70, 1904.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

1° Thioamides des diazines.

Thiocarboxamido-4 pyridazine (II). — Une solution de 1 g de cyano-4 pyridazine (0,0095 mole) dans 14 ml d'éthanol absolu, refroidie à 0°, est saturée d'ammoniac anhydre puis d'hydrogène sulfuré sec ; 20 minutes après le début du passage de ce dernier le thioamide commence à précipiter. Après un contact de 16 h en glacière, le précipité orangé clair est recueilli, séché sur hydroxyde de sodium et recristallisé dans l'éthanol à 96° ; paillettes orangé clair. F : 214°-215°, p : 1,18 g. Rdt : 90 p. 100. Par sublimation à 160° sous 0,01 mm, le thioamide se décompose en cyano-4 pyridazine. La thiocarboxamido-3 pyridazine (I) et les thiocarboxamido-2,- 4 et -5 pyrimidines (IV, V et VI) sont préparées de manière identique ; tous ces thioamides sont très colorés en jaune ou en rouge, solubles dans le méthanol, l'éthanol et l'éthylène-glycol ; les procédés de purification et les analyses sont portés dans le tableau II.

Hydroxy-3 thiocarboxamido-4 pyridazine (III). — 1 g d'hydroxy-3 cyano-4 pyridazine (0,0082 mole) dissous partiellement dans un mélange de 10 ml de pyridine anhydre et 0,83 g de triéthylamine anhydre (0,0082 mole), refroidi dans la glace est traité par un courant d'hydrogène sulfuré sec jusqu'à saturation ; le nitrile se dissout complètement et la solution se colore en rouge brun ; après un repos de 16 h en glacière, le précipité jaune orangé est recueilli et séché ; une seconde fraction de thioamide précipite par dilution du filtrat avec 15 ml d'eau. Il est purifié par sublimation à 210° sous 0,01 mm. p : 1,14 g. Rdt : 89 p. 100.

2° Amidoximes des diazines.

Pyrazine-amidoxime-2 (XII). — 517 mg de cyano-pyrazine (0,0049 mole) délayés dans 0,5 ml d'eau vers 40° sont additionnés de 0,34 g (0,0049 mole) de chlorhydrate d'hydroxylamine dissous dans 1 ml d'eau puis 1,45 g de carbonate disodique (0,0049 mole) dissous dans 7 ml d'eau ; un précipité jaune apparaît rapidement et la réaction est complétée par chauffage sur le bain-marie à 70°-75° pendant 1,30 h ; après un repos de 16 h en glacière, l'amidoxime est essorée, lavée à l'eau froide, séchée et purifiée par sublimation à 125°-130° sous 0,01 mm ; cristaux jaune clair. p : 0,51 g. F : 185°-186°, solubles dans le méthanol, l'éthanol, l'éthylène-glycol, peu dans l'eau.

TABLEAU II. — *Thioamides* : R — CSNH₂.

N°	R	F	Rdt p. 100	Formule brute	Poids moléculaire	C p. 100		H p. 100		S p. 100		(b)ser- vations
						Calc.	Tr.	Calc.	Tr.	Calc.	Tr.	
I		168°	70	C ₆ H ₆ N ₂ S	139,11	43,17	43,08	3,62	3,79	23,00	23,19	(a)
II		214°	90	C ₆ H ₆ N ₂ OS	139,11	43,17	43,24	3,62	3,92	23,00	23,31	(b)
III		305°	89	C ₆ H ₆ N ₂ S	155,11	38,71	38,68	3,25	3,41	20,63	20,62	(c)
IV		225°	78	C ₆ H ₆ N ₂ S	139,11	43,17	43,13	3,62	3,89	23,00	23,24	(d)
V		236°	91	C ₆ H ₆ N ₂ S	139,11	43,17	43,38	3,62	3,90	23,00	23,28	(e)
VI		170°	89	C ₆ H ₆ N ₂ S	139,11	43,17	43,20	3,62	3,57	23,00	23,09	(f)

(a) Cristaux jaunes, cristallisables dans l'éthanol, sublimables à 150° sous 0,01 mm ; (b) paillettes orangé, cristallisables dans l'éthanol ; (c) cristaux rouges, sublimables à 210° sous 0,01 mm ; (d) cristaux rouge clair, sublimables à 190° sous 0,01 mm ; (e) cristaux jaunes, sublimables à 160° sous 0,01 mm ; (f) cristaux jaune foncé, cristallisables dans l'éthanol, sublimables à 160° sous 0,01 mm.

Les pyridazines-amidoximes-3 (VII), la pyridazine-amidoxime-4 (VIII), l'hydroxy-3 pyridazine-amidoxime-4 (IX) et la pyrimidine-amidoxime-4 (XI) sont préparées de manière identique ; pour la pyrimidine-amidoxime-2, le chauffage est prolongé pendant 2,30 h. Dans la préparation de l'hydroxy-3 pyridazine-amidoxime-4, une fraction seulement précipite de la solution par refroidissement, le reste est obtenu par acidification des eaux mères à l'acide acétique à pH 4.

Pyrimidine-amidoxime-5 (XII). — Un mélange de 0,5 g de thio-carboxamido-5 pyrimidine (0,0035 mole), 0,25 g de chlorhydrate d'hydroxylamine (0,0035 mole) et 1 g de carbonate disodique (0,0035 mole) est chauffé à reflux 8 h dans 15 ml d'éthanol additionné de 8 ml d'eau ; de l'hydrogène sulfuré se dégage au cours de la réaction ; la solution est concentrée à faible volume et abandonnée 24 heures en glacière ; les cristaux blancs d'amidoxime sont essorés, séchés et purifiés par sublimation à 160° sous 0,01 mm. Toutes ces amidoximes sont solubles dans le méthanol, l'éthanol, l'éthylène-glycol et peu solubles dans l'eau. Les analyses sont indiquées dans le tableau III.

3° Tétrazoly-diazines.

(Tétrazoly-5')-3 pyridazine (XIV). — Un mélange de 0,9 g de cyano-3 pyridazine (0,0085 mole), 0,65 g d'azothydrate de sodium (0,0093 mole), 1,8 ml d'acide acétique et 3 ml d'isopropanol est chauffé 108,30 h en tube scellé à 150°. Après un repos de 16 h en glacière, le précipité formé est essoré, séché et dissous dans 10 ml d'eau ; l'acidification à l'acide chlorhydrique à 10 p. 100 précipite le tétrazole qui est recueilli et purifié par sublimation à 210° sous 0,01 mm. p : 1,14 g ; cristaux légèrement jaunes. F : 307°-308°, peu solubles dans le chloroforme, solubles dans le méthanol, l'éthanol et l'acétate d'éthyle. Rdt : 90 p. 100.

Tous les autres tétrazoles, sauf la (tétrazoly-5')-5 pyrimidine, sont préparés par chauffage à 150° dans les mêmes conditions ; seule la durée de la réaction varie : 108,30 h pour la (tétrazoly-5')-4 pyrimidine (XV), 103 h pour l'hydroxy-3 (tétrazoly-5')-4 pyridazine (XVI) et 105 h pour les (tétrazoly-5')-2 et -4 pyrimidines (XVII et XVIII).

(Tétrazoly-5')-5 pyrimidine (XIX). — Une solution de 1 g de cyano-5 pyrimidine (0,0095 mole), 0,7 g d'azothydrate de sodium (0,0104 mole) et 0,57 g de chlorure d'ammonium (0,0104 mole) dans 13 ml de diméthylformamide est chauffée avec agitation à 125°-130° pendant 7 h. Le solvant est éliminé par chauffage sous 15 mm et

TABLEAU III. — *Amidoximes des diazines* $R - C \begin{smallmatrix} \text{NOH} \\ \text{NH}_3 \end{smallmatrix}$.

N°	R	F	Rdt p. 100	Formule brute	Poids moléculaire	C p. 100		H p. 100		N p. 100		Observations
						Calc.	Tr.	Calc.	Tr.	Calc.	Tr.	
VII		240°	90	$C_2H_6N_4O$	138,13	43,47	43,62	4,38	4,68	40,56	40,84	(a)
VIII		209°	85	$C_6H_6N_4O$	138,13	43,47	43,75	4,38	4,50	40,56	40,27	(b)
IX		232°	80	$C_6H_6N_4O_2$	154,13	38,96	38,81	3,92	4,17	36,35	36,00	(c)
X		262°	74	$C_6H_6N_4O$	138,13	43,47	43,64	4,38	4,58	40,56	40,86	(d)
XI		186°	92	$C_6H_6N_4O$	138,13	43,47	43,75	4,38	4,50	40,56	40,27	(e)
XII		165°	23	$C_6H_6N_4O$	138,13	43,47	43,54	4,38	4,60	40,56	40,60	(f)
XIII		185°	76	$C_6H_6N_4O$	138,13	43,47	43,56	4,38	4,63	40,56	40,47	(g)

(a) Cristaux jaune clair, sublimables à 180°-190° sous 0,01 mm ; (b) cristaux légèrement jaunes, sublimables à 155° sous 0,01 mm ; (c) cristaux jaunes, cristallisables dans l'éthanol ; (d) cristaux jaune clair, sublimables à 180° sous 0,01 mm ; (e) cristaux très légèrement jaunes, sublimables à 140° sous 0,01 mm ; (f) cristaux blancs sublimables à 150°-160° sous 0,01 mm ; (g) cristaux jaune clair, sublimables à 130° sous 0,01 mm.

le résidu solide est dissous dans 8 ml d'eau ; le tétrazole précipite par acidification à l'acide chlorhydrique à 10 p. 100 et il est purifié par sublimation à 220° sous 0,01 mm, p : 0,872 g, cristaux blancs. F : 257°. Les analyses et les constantes des tétrazoles sont portées dans le tableau IV.

4° Imino-esters et amidines non substituées des diazines.

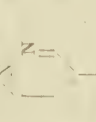
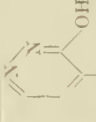
Pyrazinimide d'éthyle (XXIV). — Une solution de 1 g de cyano-pyrazine (0,0095 mole) dans 5 ml d'éthanol absolu est refroidie à 0° et saturée de gaz chlorhydrique sec ; le chlorhydrate d'imino-ester commence à précipiter au bout de 15 minutes ; l'acide chlorhydrique et l'éthanol en excès sont éliminés sous vide à froid et le solide blanc est lavé plusieurs fois à l'éther qui entraîne quelques milligrammes de pyrazinamide. Une suspension du chlorhydrate d'imino-ester dans 5 ml d'éthanol absolu est refroidie à — 15° et saturée d'ammoniac sec ; la solution ammoniacale est versée dans 3 ml d'une solution saturée de chlorure de sodium refroidie à 0° ; l'extraction à l'éther fournit l'imino-ester base mélangé à un peu de pyrazinamide ; il est purifié par sublimation à 50° sous 0,01 mm ; cristaux blancs. F : 49°-50°, p : 0,84 g, solubles dans l'éther, l'éthanol, l'eau. Rdt : 58 p. 100.

Pyrimidine-carboximide d'éthyle-4 (XXII). — 1 g de cyano-4 pyrimidine (0,0095 mole) est traité de la même manière que la cyano-pyrazine ; la solution ammoniacale d'imino-ester est versée dans 4 ml d'une solution saturée de chlorure de sodium refroidie à 0° après 2 heures de repos en glacière, le précipité formé est essoré : il est constitué par de la carboxamido-4 pyrimidine. F : 197° (p : 0,228 g). Le pyrimidine-carboximide d'éthyle-4 (XXII) est obtenu par extraction des eaux mères à l'éther.

Le pyridazine-carboximide de méthyle-4 (XXI) et le pyridazine-carboximide de méthyle-3 (XX) sont préparés comme le pyrazinimide d'éthyle ; dans le deuxième cas, de la carboxamido-3 pyridazine. F : 182° est également isolée.

Pyrimidine-carboximide d'éthyle-5 (XXIII) et amidino-5 pyrimidine (XXV). — La solution ammoniacale d'imino-ester préparée comme les précédentes à partir de 1 g de cyano-5 pyrimidine (0,0095 mole) est évaporée à sec sous vide et le résidu blanc constitué par un mélange de chlorure d'ammonium, chlorhydrate d'amidino-5 pyrimidine et pyrimidine-carboximide d'éthyle-5 est épuisé à l'éther qui n'entraîne que ce dernier, cristaux blancs, p : 0,634 g. F : 87°, solubles dans le chloroforme et l'éthanol, sublimables à 90° sous

TABLEAU IV. — *Tétrazolyldiazines* $R-C-NH$ 

N°	R	F	Rdt p. 100	Formule brute	Poids moléculaire	C p. 100		H p. 100		N p. 100		Observations
						Calc.	Tr.	Calc.	Tr.	Calc.	Tr.	
XIV		307°	90	$C_8H_4N_6$	148,13	40,54	40,23	2,72	2,97	56,74	56,88	(a)
XV		237°	85	$C_8H_4N_6$	148,13	40,54	40,29	2,72	2,90	56,74	56,48	(b)
XVI		331°	88	$C_8H_4N_6O$	164,13	36,59	36,60	2,45	2,70	51,20	51,23	(c)
XVII		233°	60	$C_8H_4N_6$	148,13	40,54	40,60	2,72	2,61	56,74	56,95	(d)
XVIII		266°	89	$C_8H_4N_6$	148,13	40,54	40,68	2,72	2,99	56,74	57,12	(e)
XIX		257°	62	$C_8H_4N_6$	148,13	40,54	40,57	2,72	2,95	56,74	57,03	(f)

(a) Cristaux jaunes, sublimables à 210° sous 0,01 mm ; (b) cristaux blancs, recristallisables dans l'éthanol ; (c) cristaux blancs, sublimables à 240° sous 0,01 mm ; (d) cristaux blancs, sublimables à 200° sous 0,01 mm ; (e) cristaux légèrement jaunes, sublimables à 190° sous 0,01 mm ; (f) cristaux blancs, recristallisables dans l'eau, sublimables à 220° sous 0,01 mm.

0,01 mm. Le chlorhydrate d'amidino-5 pyrimidine est purifié par recristallisation dans l'éthanol. p : 0,607 g; cristaux blancs, solubles dans le méthanol et l'eau. F : 213°. Il est obtenu aussi par chauffage à reflux pendant 1 heure de 0,545 g de pyrimidine-carboximide d'éthyle-5 (0,0036 mole) et de 0,19 g de chlorure d'ammonium (0,0036 mole) dans un mélange de 9 ml d'éthanol et 1 ml d'eau.

Anal. ($C_5H_7N_4Cl$: 158,60) : Calc. p. 100 : C, 37,86; H, 4,44; N, 35,33. — Tr. : C, 37,88; H, 4,19; N, 35,12.

Amidino-2 pyrimidine (XXVI). — Le chlorhydrate de pyrimidine-carboximide d'éthyle-2, préparé de la manière habituelle à partir de 1 g de cyano-2 pyrimidine (0,0095 mole), est lavé plusieurs fois à l'éther qui entraîne quelques milligrammes de carbéthoxy-2 pyrimidine (XXVII); l'ester est purifié par sublimation à 50° sous 0,01 mm; petits cristaux blancs. F : 64°-65°, solubles dans le chloroforme, l'éthanol et le méthanol.

Anal. ($C_7H_8N_2O_2$: 152,15) : Calc. p. 100 : C, 55,26; H, 5,30; N, 18,41. — Tr. : C, 55,50; H, 5,65; N, 18,15.

Le chlorhydrate d'imino-ester est mis en suspension dans 5 ml d'éthanol anhydre et traité pendant 25 minutes par un courant d'ammoniac sec; la solution est concentrée au bain-marie et le précipité de chlorhydrate d'amidino-2 pyrimidine est essoré et séché; après dissolution dans quelques millilitres d'eau glacée et alcalinisation à l'hydroxyde de sodium à 20 p. 100, l'amidine base est extraite à l'éther; elle est purifiée par sublimation à 65° sous 0,01 mm; petits cristaux blancs, solubles dans le chloroforme, le méthanol et l'éthanol.

Anal. ($C_5H_6N_4$: 122,13) : Calc. p. 100 : C, 49,17; H, 4,95; N, 45,88. — Tr. : C, 49,46; H, 5,25; N, 45,61.

Les analyses et les constantes des imino-esters sont portées dans le tableau V.

5° Amidines N-monosubstituées des diazines.

I. Méthode générale de synthèse utilisée pour toutes les amidines sauf pour les amidino-5 pyrimidines. — Le nitrile diazinique (0,0085 à 0,036 mole) est fondu dans un tube large avec une quantité équimoléculaire d'amine aromatique, arylaliphatique ou hétérocyclique, à des températures variant de 30° à 75° et le chauffage est interrompu; une quantité équimoléculaire de chlorure d'aluminium fraîchement sublimé et finement pulvérisé est ajoutée par petites portions tandis que l'homogénéisation est assurée par agitation du mélange à la main avec

TABLEAU V. — *Imino-esters des diazines* $R-C \begin{smallmatrix} \text{NH} \\ \diagup \text{OR}' \end{smallmatrix}$

N°	R	R'	F	Rdt p. 100	Formule brute	Poids moléculaire	C p. 100		H p. 100		N p. 100		Observations
							Calc.	Tr.	Calc.	Tr.	Calc.	Tr.	
XX		CH ₃	79°-80°	28	C ₆ H ₇ N ₃ O	137,14	52,54	52,81	5,15	5,40	30,64	30,39	(a)
XXI		CH ₃	102°-103°	29	C ₆ H ₇ N ₃ O	137,14	52,54	52,51	5,15	5,39	30,64	30,60	(b)
XXII		C ₂ H ₅	29°-30°	56	C ₇ H ₉ N ₃ O	151,17	55,61	55,54	6,00	5,94	27,80	27,84	(c)
XXIII		C ₂ H ₅	87°	44	C ₇ H ₉ N ₃ O	151,17	55,61	55,60	6,00	5,88	27,80	27,96	(d)
XXIV		C ₂ H ₅	49°-50°	58	C ₇ H ₉ N ₃ O	151,17	55,61	55,69	6,00	6,15	27,80	28,04	(e)

(a) Cristaux blancs, sublimentes à 70° sous 0,01 mm, cristallisables dans l'éther; (b) cristaux blancs, sublimentes à 90° sous 0,01 mm; (c) cristaux blancs, sublimentes à 55° sous 0,01 mm; (d) cristaux blancs, sublimentes à 90° sous 0,01 mm; (e) cristaux blancs, sublimentes à 50° sous 0,01 mm.

un thermomètre ; une réaction exothermique brutale amène la température entre 140° et 220°, les rendements optima étant obtenus lorsque celle-ci plafonne vers 170°-180°. Le mélange s'épaissit à la fin de l'addition et se solidifie rapidement par refroidissement ; il est alors dissous dans l'eau à 80° ; souvent, des gommages ou des goudrons, résultats de la polymérisation du nitrile, restent insolubles après plusieurs extractions à l'eau chaude et sont éliminés par filtration. Le filtrat acide, généralement très coloré est lavé une fois à l'éther et alcalinisé entre 0° et 5° par une solution d'hydroxyde de sodium à 40 p. 100 ou de carbonate de sodium dans le cas de l'hydroxy-3 cyano-4 pyridazine. L'amidine précipite complètement ou partiellement ; elle peut aussi rester en solution, auquel cas elle est extraite à l'éther ou au chloroforme ; elle est purifiée par cristallisation dans les solvants usuels ou par sublimation sous 0,01 mm.

a) Amidino-3 pyridazines. — Les analyses et les constantes des amidines suivantes sont portées dans le tableau VI : N-phénylamidino-3 pyridazine (XXXVIII), N-paratolylamidino-3 pyridazine (XXXIX), N-benzylamidino-3 pyridazine (XL), N-parachlorophénylamidino-3 pyridazine (XLI) et N-β-naphtylamidino-3 pyridazine (XLII).

b) Amidino-4 pyridazines et N-benzylcarboxamido-4 pyridazine. — La N-phénylamidino-4 pyridazine (XLIII), la N-paratolylamidino-4 pyridazine (XLIV), la N-paraméthoxyphénylamidino-4 pyridazine (XLV), la N-parachlorophénylamidino-4 pyridazine (XLVI) et la N-β-naphtyl amidino-4 pyrimidine (XLVII) sont préparées par la méthode générale et leurs analyses sont portées dans le tableau VII.

N-BENZYL CARBOXAMIDO-4 PYRIDAZINE (XXXVI). — 1) *Par action du chlorure d'aluminium sur la cyano-4 pyridazine et la benzylamine.* — L'addition de 2,5 g (0,019 mole) de chlorure d'aluminium à un mélange de 2 g de cyano-4 pyridazine (0,019 mole) et 2 g de benzylamine (0,019 mole) chauffé à 70° amène la température à 170° ; après dissolution dans l'eau et alcalinisation, l'extraction est faite à l'éther en continu. Le solvant abandonne une laque qui est chromatographiée sur 50 g d'alumine ; l'élution au benzène donne un peu de benzylamine tandis que les fractions étherées et chloroformiques sont constituées par des huiles (0,97 g) qui cristallisent rapidement en glacière et sont purifiées par sublimation à 140° sous 0,01 mm ; cristaux jaune clair. F : 80°-81° dont l'analyse ne correspond pas à la N-benzyl amidino-4 pyridazine attendue mais à la N-benzylcarboxamido-4 pyridazine.

Anal. (C₁₂H₁₁N₃O : 213,23) : Calc. p. 100 : C, 67,59 ; H, 5,20 ; N, 19,71. — Tr. : C, 67,79 ; H, 5,45 ; N, 19,89.

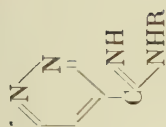
TABLEAU VI. — Amidino-3 pyridazines



N°	R	f	Rdt p. 100	Formule brute	Poids moléculaire	C p. 100		H p. 100		N p. 100		Observations
						Calc.	Tr.	Calc.	Tr.	Calc.	Tr.	
XXXVIII		121°	69	$C_{11}H_{10}N_4$	192,22	66,65	66,74	5,66	5,66	22,27	27,99	a
XXXIX		133°	73	$C_{12}H_{12}N_4$	212,25	67,90	67,89	5,70	5,66	26,40	26,64	b
XI.		92°	64	$C_{10}H_8N_4$	212,25	67,90	67,76	5,70	5,87	26,40	26,70	(c)
XLI		152°	70	$C_{11}H_8N_4Cl$	232,67	56,78	56,89	3,89	4,06	24,80	23,08	(d)
XLIH		137° 138°	65	$C_{12}H_{12}N_4$	248,28	72,56	72,28	4,89	5,00	22,57	22,85	(e)

(a) Cristaux jaune pâle, extraits au chloroforme, sublimables à 95° sous 0,01 mm, solubles dans le benzène l'éther, l'éthanol ;
 (b) cristaux jaunes, extraits au chloroforme, sublimables à 125° sous 0,01 mm, solubles dans l'éther et l'éthanol ; (c) cristaux légèrement roses, cristallisables dans l'éther-benzène, sublimables à 120° sous 0,01 mm, solubles dans le chloroforme ; (d) cristaux jaunes, cristallisables dans l'éther, sublimables à 145° sous 0,01 mm ; (e) cristaux jaunes, solubles dans le chloroforme, l'éther, l'éthanol, sublimables à 155° sous 0,01 mm.

TABLEAU VII. — Amidino-4 pyridazines



N°	R	F	Rdt p. 100	Formule brute	Poids moléculaire	C p. 100		H p. 100		N p. 100		Observations
						Calc.	Tr.	Calc.	Tr.	Calc.	Tr.	
XLIII		160°	52	$C_{11}H_{10}N_4$	198,22	66,65	66,80	5,09	5,24	28,27	28,27	(a)
XLIV		167°	27	$C_{12}H_{12}N_4$	212,25	67,90	67,87	5,70	5,74	26,40	26,63	(b)
XLV		118°	10	$C_{12}H_{12}N_4O$	228,25	63,14	63,54	5,30	5,58	24,55	24,73	(c)
XLVI		149°	30	$C_{11}H_9N_4Cl$	232,67	56,78	56,81	3,89	4,08	24,08	24,25	(d)
XLVII		128°	16	$C_{18}H_{12}N_4$	248,28	72,56	72,31	4,89	5,15	22,57	22,87	(e)

(a) Cristaux jaunes, cristallisables dans le benzène, sublimes à 150° sous 0,01 mm, solubles dans le chloroforme; (b) cristaux jaunes, extraits au chloroforme, cristallisables dans le mélange éther-méthanol; (c) cristaux jaunes, extraits à l'éther, sublimes à 150° sous 0,01 mm, solubles dans l'éther, le chloroforme, le méthanol; (d) cristaux jaune foncé, cristallisables dans le benzène, solubles dans l'éther, le chloroforme, l'acétone; (e) cristaux jaune foncé, cristallisables dans le benzène, solubles dans l'éther, le chloroforme, l'éthanol.

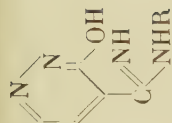
La fraction élue à l'éthanol absolu (0,2 g) est purifiée par sublimation à 175° sous 0,01 mm; elle est constituée par de la carboxamido-4 pyridazine. F : 190°.

2) *Par amidification de la carbométhoxy-4 pyridazine*. — Une solution de 1 g de carbométhoxy-4 pyridazine (0,0072 mole) et 0,77 g de benzylamine (0,0072 mole) dans 15 ml d'éthanol absolu est chauffée à reflux pendant 13,3 h, le réfrigérant étant muni d'une garde à chlorure de calcium; l'éthanol éliminé sous vide laisse une laque marron qui est reprise dans le benzène; 123 mg de carboxy-4 pyridazine, F : 240° restent insolubles; la fraction soluble est chromatographiée sur 40 g d'alumine; la N-benzyl carboxamido-4 pyridazine est élue par le chloroforme et purifiée par sublimation à 140° sous 0,01 mm; cristaux jaune clair. F : 81°, solubles dans le benzène, l'éther et le méthanol. p : 0,813 g. Rdt : 52 p. 100.

Tr. p. 100 : C, 67,84; H, 5,31; N, 19,65.

c) *Hydroxy-3 amidino-4 pyridazines* (tableau VIII). — L'hydroxy-3 cyano-4 pyridazine ayant un point de fusion beaucoup plus élevé que celui des autres nitriles (F : 184°), il est nécessaire, pour réaliser l'homogénéisation avec l'amine, de chauffer entre 130° et 150° avant l'addition du chlorure d'aluminium; l'alcalinisation est ensuite effectuée avec une solution saturée de carbonate de sodium qui précipite un mélange d'amidine et d'hydroxyde d'aluminium; après séchage, l'amidine est extraite avec un solvant organique. Plusieurs amidines sont préparées de cette manière : l'hydroxy-3 N-phénylamidino-4 pyridazine (XLVIII), l'hydroxy-3 N-paratolylamidino-4 pyridazine (XLIX), l'hydroxy-3 N-paraméthoxyphénylamidino-4 pyridazine (L), l'hydroxy-3 N-parachlorophénylamidino-4 pyridazine (LI), l'hydroxy-3 N- β -naphtyl amidino-4 pyridazine (LII) et l'hydroxy-3 N-(pyridyl-2') amidino-4 pyridazine (LIII).

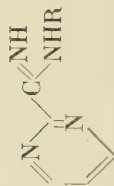
d) *Amidino-2 pyrimidines* (tableau IX). — La N-phénylamidino-2 pyrimidine (LIV), la N-ortho-tolylamidino-2 pyrimidine (LV), la N-paratolylamidino-2 pyrimidine (LVI), la N-parachlorophénylamidino-2 pyrimidine (LVIII). La N- α -naphtylamidino-2 pyrimidine (LIX) et la N- β -naphtylamidino-2 pyrimidine (LX) sont obtenues par la méthode générale. Dans le cas de la N-benzylamidino-2 pyrimidine (LVII) l'alcalinisation par l'hydroxyde de sodium relargue une huile noire qui ne cristallise pas après plusieurs jours en glacière et qui est chromatographiée sur 50 g d'alumine; un peu de benzylamine est élue par le mélange benzène (30 parties), éther de pétrole (45 parties) tandis que l'amidine est entraînée par le benzène puis l'éther éthylique. Elle est purifiée par sublimation 90° sous 0,01 mm.

TABLEAU VIII. — *Hydroxy-3 amidino-4 pyridazines*

N°	R	F°	Rdt p. 100	Formule brute	Poids moléculaire	C p. 100		H p. 100		N p. 100		Observations
						Calc.	Tr.	Calc.	Tr.	Calc.	Tr.	
XLVIII		177°	51	$C_{11}H_{10}N_4O$	214,22	61,67	61,84	4,71	4,90	26,16	26,08	(a)
XLIX		190°	46	$C_{12}H_{12}N_4O$	228,25	63,14	63,40	5,30	5,47	24,55	24,56	(b)
L		178°	37	$C_{12}H_{12}N_4O_2$	244,25	59,01	58,95	4,95	5,01	22,94	22,68	(c)
LI		198°	70	$C_{11}H_9ClN_4O$	248,67	53,12	53,06	3,64	3,78	22,53	22,34	(d)
LII		183°	30	$C_{15}H_{12}N_4O$	264,28	68,17	67,96	4,58	4,75	21,20	21,43	(e)
LIII		197°	21	$C_{10}H_8N_5O$	215,21	55,81	55,81	4,22	4,11	32,54	32,64	(f)

(a) Cristaux jaune clair, cristallisables dans le benzène, solubles dans l'éther, le tétrachlorure de carbone, l'éthanol; (b) petits cristaux rouges, extraits au chloroforme, cristallisables dans l'éther, sublimables à 170° sous 0,01 mm; (c) cristaux jaunes, extraits à l'éther, sublimables à 190° sous 0,01 mm, solubles dans le benzène, cristallisables dans l'éther; (d) cristaux jaunes, extraits à l'éther, cristallisables dans le benzène, solubles dans le méthanol; (e) cristaux chloroforme, éthanol; (f) cristaux jaunes, extraits à l'éther, sublimables à 175° sous 0,01 mm, solubles dans le chloroforme et le méthanol.

TABLEAU IX. — Amidino-2 pyrimidines



N°	R	F	Rdt p. 100	Formule brute	Poids moléculaire	C p. 100		H p. 100		N p. 100		Observations
						Calc.	Tr.	Calc.	Tr.	Calc.	Tr.	
LIV		117°-118°	67	$C_{11}H_{10}N_4$	198,22	66,65	66,40	5,09	5,02	28,27	28,58	(a)
LV		92°-93°	32	$C_{12}H_{12}N_4$	212,25	67,90	67,61	5,70	5,62	26,40	26,11	(b)
LVI		128°5	45	$C_{12}H_{12}N_4$	212,25	67,90	68,93	5,70	5,69	26,40	26,70	(c)
LVII		80°	36	$C_{12}H_{12}N_4$	212,25	67,90	67,89	5,70	5,83	26,40	26,23	(d)
LVIII		112°	54	$C_{11}H_9N_4Cl$	232,67	56,78	56,72	3,89	4,11	24,08	24,40	(e)
LIX		154°-155°	53	$C_{16}H_{12}N_4$	248,28	72,56	72,35	4,89	4,88	22,57	22,48	(f)
LX		166°	63	$C_{18}H_{12}N_4$	248,28	72,56	72,24	4,89	5,13	22,57	22,71	(g)

(a) Aiguilles faiblement jaunes, sublimes à 115° sous 0,01 mm, solubles dans l'éther, le chloroforme, le méthanol; (b) cristaux jaunes, extraits à l'éther, sublimes à 110° sous 0,01 mm; (c) cristaux légèrement jaunes, cristallisables dans le mélange éther-benzène, sublimes à 135° sous 0,01 mm; (d) cristaux légèrement jaunes, sublimes à 90° sous 0,01 mm, solubles dans le chloroforme et l'éthanol; (e) cristaux jaunes, cristallisables dans l'éther, sublimes à 130° sous 0,01 mm, solubles dans le chloroforme; (f) cristaux jaunes serin, cristallisables dans le benzène, sublimes à 150° sous 0,01 mm; (g) cristaux jaune foncé, cristallisables dans le benzène, sublimes à 170° sous 0,01 mm, solubles dans l'éther, le chloroforme.

e) **Amidino-4 pyrimidines** (tableau X). — La N-phénylamidino-4 pyrimidine (LXI), la N-orthotolylamidino-4 pyrimidine (LXII), la N-paratolylamidino-4 pyrimidine (LXIII), la N-benzylamidino-4 pyrimidine (LXIV), la N- α -naphtylamidino-4 pyrimidine (LXVI), la N- β -naphtylamidino-4 pyrimidine (LXVII) et la N-parachlorophényl amidino-4 pyrimidine (LXV) sont préparées selon la méthode générale.

f) **Amidino-pyrazines** (tableau XI). — Les amidino-pyrazines suivantes sont obtenues par la méthode générale : la N-phénylamidino-pyrazine (LXVIII), la N-orthotolylamidino-pyrazine (LXIX), la N-parachlorophénylamidino-pyrazine (LXXII), la N-benzylamidino-pyrazine (LXXI), la N- α -naphtylamidino-pyrazine (LXXIII), la N- β -naphtylamidino-pyrazine (LXXIV) et la N-paratolyl amidino-pyrazine (LXX).

II. Méthode particulière de synthèse des amidino-5 pyrimidines.
N-phényl amidino-5 pyrimidine (LXXV). — 1,3 g de chlorure d'aluminium (0,0095 mole) est ajouté par fractions et sous agitation à une solution de 1 g de cyano-5 pyrimidine (0,0095 mole) et 0,88 g d'aniline (0,095 mole) dans 25 ml de sulfure de carbone; la solution est chauffée 3 heures à l'ébullition à reflux avec agitation puis traitée par 15 g de glace et dix gouttes d'acide chlorhydrique à 35 p. 100 et agitée à nouveau jusqu'à dissolution complète du précipité jaune gommeux formé au cours de la réaction. La couche aqueuse est décantée et la couche sulfo-carbonique est épuisée deux fois avec 7 ml d'eau acidifiée par quelques gouttes d'acide chlorhydrique; les phases aqueuses réunies sont alcalinisées par l'hydroxyde de sodium à 20 p. 100 entre 0° et 5° et l'amidine précipitée est recueillie; elle est séchée et recristallisée dans le benzène. p : 0,73 g. Rdt : 38 p. 100. Le même procédé sert à préparer la N-paratolylamidino-5 pyrimidine (LXXVI), la N-paraméthoxyphénylamidino-5 pyrimidine (LXXVII), la N-(pyridyl-2') amidino-5 pyrimidine (LXXVIII) et la N-(thiazolyl-2') amidino-5 pyrimidine (LXXIX). Seule la durée du chauffage est variable et elle est indiquée (1) dans le tableau XII avec les constantes. Les trois dernières amidines ne précipitant pas après alcalinisation, elles sont extraites au chloroforme qui entraîne également de l'amine non utilisée dans la réaction; cette impureté est éliminée par sublimation à 80°.

6° Cétones, cétimines et amides N,N-disubstitués des diazines.

Acétyl-3 pyridazine (LXXX). — A une solution d'iodure de méthylmagnésium agitée, refroidie dans la glace et obtenue à partir de 0,68 g de magnésium (0,0283 at-g), 4,11 g d'iodure de méthyle (0,0283 mole)

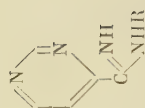


TABLEAU X. — Amidino-4 pyrimidines :

N°	R	F	Rdt p. 100	Formule brute	Poids moléculaire	C p. 100		H p. 100		N p. 100		Observations
						Calc.	Tr.	Calc.	Tr.	Calc.	Tr.	
LXI		126°	36	C ₁₁ H ₁₀ N ₄	198,22	66,65	66,73	5,09	5,47	28,27	28,40	(a)
LXII		104°	64	C ₁₂ H ₁₂ N ₄	212,25	67,90	68,01	5,70	5,84	26,40	26,46	(b)
LXIII		134°	67	C ₁₂ H ₁₂ N ₄	212,25	67,90	67,99	5,70	5,70	26,40	26,40	(c)
LXIV		72°	36	C ₁₂ H ₁₂ N ₄	212,25	67,90	68,16	5,70	5,98	26,40	26,46	(d)
LXV		135°	63	C ₁₁ H ₉ N ₄ Cl	232,67	56,78	57,02	3,89	4,08	24,08	24,40	(e)
LXVI		148°	20	C ₁₆ H ₁₂ N ₄	248,28	72,56	72,71	4,89	4,89	22,57	22,48	(f)
LXVII		152°	26	C ₁₅ H ₁₂ N ₄	248,28	72,56	72,75	4,89	4,98	22,57	22,25	(g)

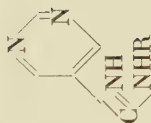
(a) Prismes jaune foncé, cristallisables dans l'éther, solubles dans le chloroforme et le méthanol ; (b) cristaux jaune canari, cristallisables dans l'éther, sublimables à 105° sous 0,01 mm ; (c) cristaux jaune canari, cristallisables dans l'éther, sublimables à 130° sous 0,01 mm ; (d) cristaux jaunes, extraits à l'éther, sublimables à 115° sous 0,01 mm, solubles dans le benzène, chloroforme, éthanol ; (e) cristaux jaunes, cristallisables dans l'éther, sublimables à 150° sous 0,01 mm ; (f) cristaux jaunes, cristallisables dans l'éther, sublimables à 180° sous 0,01 mm, solubles dans le méthanol ; (g) cristaux jaunes, cristallisables dans l'éther, sublimables à 150° sous 0,01 mm, solubles dans le chloroforme.

TABLEAU XI. — Amidino-pyrazines

N°	R	F	Rdt p. 100	Formule brute	Poids moléculaire	C. p. 100		H. p. 100		N. p. 100		Observations
						Calc.	Tr.	Calc.	Tr.	Calc.	Tr.	
LXVIII		104°	76	$C_{11}H_{10}N_4$	198,22	66,65	66,92	5,09	5,23	28,27	28,02	(a)
LXIX		131°	94	$C_{12}H_{12}N_4$	212,25	67,90	68,09	5,70	5,92	26,40	26,23	(b)
LXX		137°	89	$C_{12}H_{12}N_4$	212,25	67,90	68,03	5,70	5,88	26,40	26,47	(c)
LXXI		118°	51	$C_{12}H_{12}N_4$	212,25	67,90	68,00	5,70	5,72	26,40	26,20	(d)
LXXII		148°	73	$C_{11}H_9N_4Cl$	232,67	56,78	56,94	3,89	4,10	24,08	24,40	(e)
LXXIII		128°	59	$C_{15}H_{12}N_4$	248,28	72,56	72,55	4,89	4,97	22,57	22,27	(f)
LXXIV		114°	69	$C_{15}H_{12}N_4$	248,28	72,56	72,47	4,89	5,08	22,57	22,34	(g)

(a) Cristaux jaunes, extraits à l'éther, cristallisés dans l'éthanol; (b) gros cristaux jaunes, prismatiques, extraits au chloroforme, solubles dans l'éther, sublimables à 125° sous 0,01 mm; (c) aiguilles jaunes, extraites à l'éther, sublimables à 140° sous 0,01 mm; (d) cristaux jaunes, sublimables à 125° sous 0,01 mm, solubles dans l'éther, le chloroforme, le méthanol, l'éthanol; (e) cristaux jaunes, extraits au chloroforme, solubles dans l'éther, sublimables à 150° sous 0,01 mm; (f) cristaux jaunes, cristallisables dans le chloroforme, sublimables à 140° sous 0,01 mm.

TABLEAU XII. — Amidino-5 pyrimidines



N°	R	T	F	Rdt p. 100	Formule brute	Poids moléculaire	C p. 100		H p. 100		N p. 100		Observations
							Calc.	Tr.	Calc.	Tr.	Calc.	Tr.	
LXXV		3 h	172°	38	$C_{11}H_{10}N_4$	198,22	66,65	66,88	5,09	5,35	28,27	28,27	(a)
LXXVI		3 h	190°	21	$C_{12}H_{12}N_4$	212,25	67,90	67,84	5,70	5,91	26,40	26,68	(b)
LXXVII		3,30 h	178°-179°	20	$C_{12}H_{12}N_4O$	228,25	63,14	62,87	5,30	5,57	24,55	24,84	(c)
LXXVIII		3,30 h	151°	18	$C_{10}H_8N_6$	199,21	60,29	60,32	4,55	4,62	35,16	35,41	(d)
LXXIX		4 h	162°-163°	10	$C_8H_7N_5S$	205,18	46,83	46,76	3,44	3,66	34,12	34,12	(e)

(a) Paillettes légèrement jaunes, cristallisables dans le benzène, sublimables à 150° sous 0,01 mm ; (b) prismes jaunes, cristallisables dans le benzène, sublimables à 180° sous 0,01 mm ; (c) cristaux jaunes, cristallisables dans le benzène et le chloroforme ; (d) cristaux jaune clair, cristallisables dans le chloroforme, sublimables à 160° sous 0,01 mm ; (e) paillettes jaunes, cristallisables dans le chloroforme, sublimables à 150° sous 0,01 mm.

et 20 ml d'éther anhydre, est ajouté goutte à goutte en 20 minutes 1 g de cyano-3 pyridazine (0,0095 mole) dissous dans 30 ml d'éther anhydre et l'agitation est continuée pendant 3 h. Après un repos de 16 h et addition de 15 g de glace et de 3 g de chlorure d'ammonium, la couche étherée est décantée et la phase aqueuse A est extraite à l'éther; les solutions étherées réunies sont lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium et séchées sur sulfate de sodium anhydre; le solvant, éliminé, abandonne 0,64 g d'une huile, mélange d'acétyl-3 pyridazine et de carboxamido-3 pyridazine qui est séparé par chromatographie sur 18 g d'alumine. La cétone passe dans les fractions benzéniques et étherées tandis que l'amide est élué au chloroforme. La phase aqueuse A est acidifiée à l'acide chlorhydrique à 20 p. 100 à une température inférieure à 5°, agitée pendant 1 h, alcalinisée à l'hydroxyde de sodium à 40 p. 100 et épuisée à nouveau à l'éther. Cet extrait étheré fournit aussi de l'acétyl-3 pyridazine qui est purifiée par sublimation à 70° sous 0,01 mm et cristallisation dans l'éther; cristaux blancs. F : 87°-88°, solubles dans l'éther, le benzène, le chloroforme, l'éthanol et l'eau. p : 0,314 g. Rdt : 27 p. 100.

Anal. (C₆H₆N₂O) : Calc. p. 100 : C, 59,01; H, 4,95; N, 22,94. — Tr. : C, 58,98; H, 5,10; N, 23,08.

Acétyl-4 pyrimidine (LXXXI). — Les proportions et la technique suivie sont identiques à celles de l'acétyl-3 pyridazine; après l'addition de glace et de chlorure d'ammonium, l'éther est décanté; la couche aqueuse est extraite à l'éther puis acidifiée à l'acide chlorhydrique, agitée 15 minutes, alcalinisée à l'hydroxyde de sodium et extraite à nouveau à l'éther; toutes les solutions étherées sont réunies; le solvant, éliminé, abandonne des cristaux d'acétyl-4 pyrimidine qui sont purifiés par cristallisation dans l'éther et sublimation à 60° sous 0,01 mm. Cristaux blancs. p : 0,24 g. F : 67°, solubles dans le chloroforme, l'éthanol, l'eau. Rdt : 20 p. 100.

Anal. (C₆H₆N₂O) : Calc. p. 100 : C, 59,01; H, 4,95; N, 22,94. — Tr. : C, 58,80; H, 5,08; N, 23,23.

(Ethanimino-1')-4 pyridazine (LXXXIV). — 1 g de cyano-4 pyridazine (0,0095 mole) dissous dans 50 ml d'éther et 5 ml de benzène anhydres est ajouté à une solution étherée d'iodure de méthyl-magnésium (0,0283 mole) et l'opération est menée comme dans le cas de l'acétyl-3 pyridazine; la solution éthérobenzénique abandonne 1,068 g d'une huile marron clair qui est chromatographiée sur 32 g d'alumine; la cétimine est éluée au benzène puis à l'éther et elle est purifiée par sublimation à 70°-80° sous 0,01 mm qui donne une huile jaune clair cristallisant après amorçage; cristaux très légèrement jaunes, solubles

dans le chloroforme, le méthanol et l'eau. F : 78°-79°. p : 0,82 g. Rdt : 71 p. 100.

Anal. ($C_6H_7N_3$) : Calc. p. 100 : C, 59,48 ; H, 5,82 ; N, 34,69. — Tr. : C, 59,21 ; H, 5,75 ; N, 34,68.

(Ethanimino-1')-5 pyrimidine (LXXXIII). — Mêmes proportions et même mode opératoire que dans la préparation précédente ; la couche éthérobénzique est décantée et le produit blanc qui précipite est recueilli après un repos de quelques heures ; il constitue la cétimine dont une autre fraction est extraite de la phase aqueuse par de l'éther ; elle est purifiée par cristallisation dans le chloroforme. p : 0,90 g, cristaux blancs, solubles dans l'éthanol. F : 180°-181°. Rdt : 78 p. 100.

Anal. ($C_6H_7N_3$) : Calc. p. 100 : C, 59,48 ; H, 5,82 ; N, 34,69. — Tr. : C, 59,22 ; H, 6,10 ; N, 34,44.

Action de l'iodure de méthylmagnésium sur la cyano-2 pyrimidine. — Les proportions sont identiques à celles employées pour l'acétyl-3 pyridazine et le mélange est chauffé à reflux 2 h. Après addition de glace et de chlorure d'ammonium, acidification puis alcalinisation, extraction au chloroforme. Le solvant abandonne 0,828 g d'une laque jaune qui est chromatographiée sur 30 g d'alumine. Les fractions éluées à l'éther sont constituées par un solide jaune foncé, fluorescent en solution, non sublimable et peu soluble dans l'éther ; cristallisé dans du chloroforme, il se décompose en un solide noir qu'il n'a pas été possible de purifier et qui n'a pas été identifié. L'élution au chloroforme fournit des cristaux blancs qui sont purifiés par recristallisation dans le mélange éther-chloroforme et sublimation à 70° sous 0,01 mm. p : 0,3 g. F : 125° ; leur composition centésimale correspond à celle de l'amidino-2 pyrimidine ($C_5H_6N_4$) et ils n'abaissent pas le point de fusion de ce dérivé obtenu par synthèse univoque selon la méthode Pinner.

N,N-diéthylcarboxamido-2 pyrimidine (LXXXV). — 1,04 g de diéthylamine anhydre (0,0142 mole) dans 5 ml d'éther est ajouté avec agitation au bromure d'éthylmagnésium obtenu à partir de 0,345 g de magnésium (0,0142 at-g), 1,56 g de bromure d'éthyle (0,0142 mole) et 12 ml d'éther ; quand le dégagement gazeux d'éthane a cessé, la solution est chauffée 20 minutes à l'ébullition à reflux. Après refroidissement, 1 g de cyano-2 pyrimidine (0,0095 mole), dissous dans 5 ml d'éther et 2 ml de benzène est ajouté lentement ; un complexe jaune verdâtre précipite ; la réaction est complétée par chauffage à reflux et agitation pendant 2 h. Après un repos de 12 h, le mélange est additionné,

sous agitation, de 12 g de glace et 2 g de chlorure d'ammonium; la couche éthéro-benzénique est décantée et la phase aqueuse, de couleur rouille, est alcalinisée fortement par de l'hydroxyde de sodium 10 N à une température voisine de 0°, filtrée pour éliminer la magnésie précipitée et extraite au chloroforme. Les couches éthéro-benzénique et chloroformique réunies sont séchées sur sulfate de sodium anhydre. Évaporées, elles laissent 1,02 g d'une laque rouge qui est chromatographiée sur 40 g d'alumine. L'élution est faite successivement à l'éther, au benzène et au chloroforme; trois corps sont isolés : l'amidino-2 pyrimidine, la N,N-diéthylcarboxamido-2 pyrimidine et la carboxamido-2 pyrimidine.

Les dernières fractions benzéniques et les premières fractions étherées sont constituées par la N,N-diéthylcarboxamido-2 pyrimidine qui est purifiée par sublimation à 80° sous 0,01 mm; cristaux blancs. F : 35°-36°, solubles dans l'éther, le chloroforme et l'éthanol. p : 0,208 g.

Anal. (C₉H₁₃N₃O). Calc. p. 100 : C, 60,31; H, 7,31; N, 23,45. — Tr. : C, 60,18; H, 7,43; N, 23,70.

Les dernières fractions étherées entraînent 0,053 g d'amidino-2 pyrimidine. F : 125° (avec sublimation) après purification par sublimation à 70° sous 0,01 mm. Le point de fusion mélangé avec l'amidino-2 pyrimidine préparé selon Pinner n'est pas abaissé. Enfin les fractions chloroformiques éluent 0,248 g de carboxamido-2 pyrimidine, purifiée par sublimation à 140° sous 0,1 mm, cristaux blancs. F : 166°-167°, solubles dans l'éthanol.

N,N-diéthylcarboxamido-4 pyrimidine (LXXXVI). — 1 g de cyano-4 pyrimidine (0,0095 mole) traité comme dans l'opération précédente fournit 1,04 g d'une laque marron qui est chromatographiée sur 30 g d'alumine; l'élution est faite avec un mélange à parties égales d'éther de pétrole et de benzène, au benzène, à l'éther et au chloroforme; la fraction élue au benzène représente la N,N-diéthylcarboxamido-4 pyrimidine, cristaux blancs. p : 0,271 g. F : 36°-37°, après purification par sublimation à 80° sous 0,01 mm; elle est soluble dans l'éther, le chloroforme, l'éthanol et l'eau.

Anal. (C₉H₁₃N₃O). Calc. p. 100 : C, 60,31; H, 7,31; N, 23,45. — Tr. : 60,53; H, 7,63; N, 23,67.

L'éther et le chloroforme entraînent 0,428 g de carboxamido-4 pyrimidine. F : 197° après recristallisation dans le chloroforme.

CONCLUSION

Ce travail a eu pour objet d'apporter une contribution à l'étude chimique de dérivés des trois diazines : pyrazine, pyridazine et pyrimidine.

Pour obtenir ces dérivés, la fonction nitrile, grâce à sa forte aptitude réactionnelle, représentait la matière première la plus largement utilisable ; les six mononitriles diaziniques isomères : les cyano-3 et -4 pyridazines, les cyano-2, -4 et -5 pyrimidines et la cyano-pyrazine ont été préparés par un procédé identique, la déshydratation des amides correspondants au moyen de l'oxychlorure de phosphore. Les voies d'accès à ces amides, bien qu'ayant déjà été décrites dans la plupart des cas, se sont révélées longues et laborieuses, particulièrement en raison du grand nombre d'étapes nécessaires.

L'étude chimique des nitriles diaziniques a montré qu'ils se prêtaient facilement aux réactions d'additions ioniques. C'est ainsi que les réactions d'additions nucléophiles de l'hydrogène sulfuré, de l'hydroxylamine, de l'acide azothydrique et des organo-métalliques ont conduit respectivement aux thioamides, amidoximes, tétrazoles, cétones et céti-mines des diazines. Des exemples d'additions électrophiles ont été fournis par la formation d'imino-esters en milieu chlorhydrique alcoolique et d'amidines N-monosubstituées en présence d'amines aromatiques, arylaliphatiques ou hétérocycliques et de chlorure d'aluminium. Cette dernière réaction a été particulièrement étudiée et ses conditions optimum précisées.

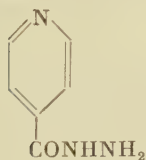
*(Travail effectué au laboratoire
de pharmacie chimique.
Faculté de pharmacie, Paris).*

ANNEXE I

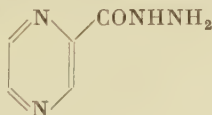
TROISIÈME PARTIE

ÉTUDE BACTÉRIOLOGIQUE

Au cours de ces dix dernières années, de nombreuses recherches bactériologiques ont porté sur l'activité antituberculeuse de dérivés des diazines : acides, amides substitués ou non, hydrazides et semicarbazones. En 1952, Kushner et collaborateurs⁽⁸⁷⁾ ont préparé une longue série de pyrazines en vue de déterminer leur action tuberculostatique en culture et chez la souris ; dans la série de la pyridazine, Rogers, Leanza et Becker⁽¹¹⁶⁾ ont fait de même avec quelques amides et hydrazides ; dans celle de la pyrimidine également, amides et hydrazides ont fait l'objet de recherches comme antituberculeux⁽¹¹⁷⁾. Il est curieux de constater que des hydrazides comme ceux de l'acide pyrazinoïque (II), de la carboxy-3 pyridazine (III) ou de la carboxy-4 pyrimidine, malgré la similitude de structure avec l'isoniazide (I) sont totalement inactifs.



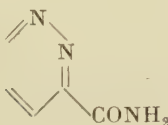
I



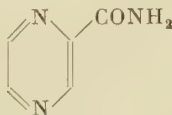
II



III



IV



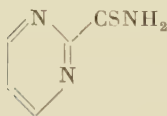
V

⁽¹¹⁶⁾ E. F. ROGERS, W. J. LEANZA et H. J. BECKER, *Science*, 1952, **116**, 253.

⁽¹¹⁷⁾ G. CARRARA, F. M. CHIANCONE, V. D'AMATO, E. GINOULHIAC, C. MARTINUZZI, U. M. TEOTINO et N. VISCONTI, *Gazz. Chim. Ital.*, 1952, **82**, 652.

Par contre, parmi les amides, la carboxamido-3 pyridazine (IV) et surtout le pyrazinamide (V) ont été trouvés actifs ⁽⁸¹⁾; ce dernier en particulier, dans la tuberculose expérimentale de la souris ⁽¹¹⁸⁾ ⁽¹¹⁹⁾ et son intérêt s'est encore accru après les travaux de McDermott ⁽¹²⁰⁾ et Schwartz ⁽¹²¹⁾ soulignant l'effet antituberculeux remarquable de l'association pyrazinamide-isoniazide en clinique humaine. L'activité antibacillaire propre des fonctions amidine ⁽¹²²⁾, amidoxime ⁽¹²³⁾ ⁽¹²⁴⁾ et thioamide ⁽¹²⁵⁾ ⁽¹²⁶⁾ est elle-même souvent considérable et il nous a semblé intéressant de déterminer l'action *in vitro* sur des cultures de *Mycobacterium tuberculosis* de quelques amidines et amides N-substitués, de thioamides et d'amidoximes des diazines.

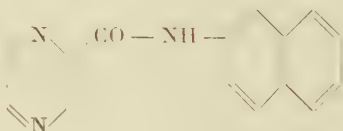
Une étude comparative portant sur 33 dérivés nouveaux des diazines a été effectuée dans des milieux liquides de Youmans à pH 5.5 et 7; Mac Dermott et Tompsett ⁽¹²⁷⁾ ont montré en effet que le pyrazinamide n'est actif *in vitro* qu'en milieu acide: son activité passe de 10 µg/ml à pH 5.5 à 125 µg/ml à pH 6 et il est inactif à 400 µg/ml à pH 7. Nous avons retrouvé cette influence du pH sur l'activité de la plupart des dérivés étudiés: elle est particulièrement nette avec la thiocarboxamido-4 pyrimidine (VII), 32 fois plus active à pH 5.5 qu'à pH 7, la thiocarboxamido-2 pyrimidine (VI) huit fois plus active et la N-β-naphtylcarboxamido-2 pyrazine (VIII) 160 fois plus active à pH 5.5. La N-β-naphtylamidino-2 pyrimidine (IX) qui est deux fois plus active à pH 7 constitue une exception:



VI



VII



VIII

⁽¹¹⁸⁾ L. MALONE, A. SCHURR, H. LINDH, D. MCKENZIE, J. S. KISER et J. H. WILLIAMS, *Amer. Rev. Tub.*, 1952, **65**, 511.

⁽¹¹⁹⁾ M. SOLOTOROVSKY, F. J. GREGORY, E. J. TRONSON, E. J. BUGIE et R. O'NEILL, *Proc. Soc. exp. biol.*, 1952, **79**, 563.

⁽¹²⁰⁾ W. McDERMOTT, L. ORMOND, C. MUSCHENHEIM, K. DENSCHLE, R. M. McCUNE JR. et R. TOMPSETT, *Amer. Rev. Tub.*, 1954, **69**, 319.

⁽¹²¹⁾ W. S. SCHWARTZ et R. E. MOYER, *Amer. Rev. Tub.*, 1954, **70**, 413.

⁽¹²²⁾ G. NEWBERRY et W. WEBSTER, *Journ. Chem. Soc. (Londres)*, 1947, 738.

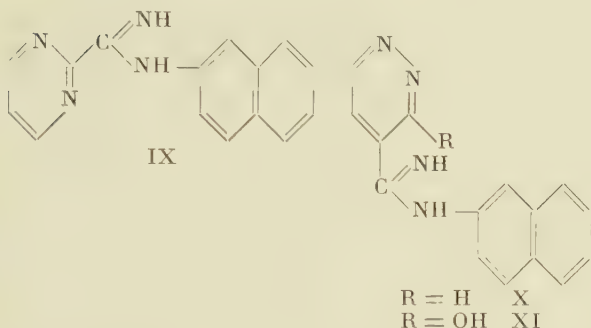
⁽¹²³⁾ N. P. BUU-HOI, W. D. XUONG et K. V. THANG, *Bull. Soc. Chim.*, 1954, 294.

⁽¹²⁴⁾ N. P. BUU-HOI, M. WELSCH, N. D. XUONG et K. V. THANG, *Experientia*, 1954, **10**, 169.

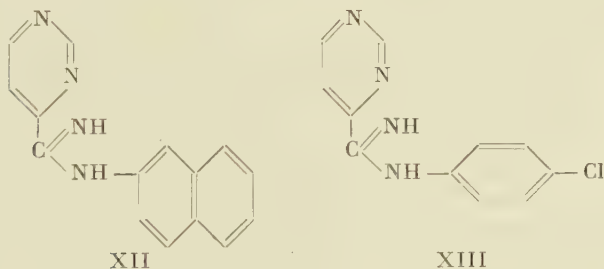
⁽¹²⁵⁾ F. GRUMBACH, N. RIST, D. LIBERMANN, M. MOYEUX, S. CALS et S. CLAVEL, *C. R. Acad. Sci.*, 1956, **242**, 2187.

⁽¹²⁶⁾ R. I. METZER, A. D. LEWIS et J. A. KING, *Journ. Amer. Chem. Soc.*, 1955, **77**, 4062.

⁽¹²⁷⁾ W. McDERMOTT et R. TOMPSETT, *Amer. Rev. Tub.*, 1954, **70**, 748.



Les amidoximes des diazines sont totalement dépourvues d'activité ; par contre quelques thioamides se sont montrés actifs, en particulier la thiocarboxamido-2 pyrimidine (VI) (5 $\mu\text{g/ml}$) et la thiocarboxamido-4 pyrimidine (VII) (10 $\mu\text{g/ml}$). Dans les amidinodiazines, la nature et les isoméries de position du noyau diazinique ont peu d'influence sur l'activité antibacillaire qui est conditionnée avant tout par la structure du radical fixé sur la fonction amidine : nulle avec les radicaux phényle, elle s'accroît avec le radical para-chlorophényle pour devenir notable avec le radical β naphthyle ; c'est ainsi que la N- β -naphthylamidino-4 pyridazine (X) et l'hydroxy-3 N- β -naphthylamidino-4 pyridazine (XI) sont actives à 10 $\mu\text{g/ml}$.



L'effet favorable exercé par le radical β -naphthyle est assez naturel puisque l'activité de la β -naphthylamine elle-même, déterminée comparativement par la méthode de Youmans, est de 10 $\mu\text{g/ml}$. Nous avons confirmé l'action potentialisante de ce radical en le fixant sur la fonction amide du pyrazinamide : la N- β -naphthylcarboxamido-2 pyrazine (VIII) obtenue s'est montrée *in vitro* 20 fois plus active que le pyrazinamide (0,5 $\mu\text{g/ml}$), c'est-à-dire autant que la streptomycine et que l'acide *p*-aminosalicylique. Chez les dérivés de la pyridazine en position -4, l'introduction du radical OH en -3 n'exerce aucune influence notable sur leur activité.

En vue d'une étude sur l'animal, des composés possédant la plus forte activité tuberculostatique *in vitro*, leur toxicité aiguë a été recherchée chez la souris. Les produits, peu solubles dans l'eau, sont mis en suspension dans une solution de gélose à 2 p. 1 000 et administrés en une fois à l'animal à l'aide d'une sonde œsophagienne aux doses de 5 mg, 10 mg et 15 mg et à raison de deux souris pour chaque dose. Toutes les amidines essayées se sont révélées très toxiques et la recherche de leur activité chez l'animal n'a pu être envisagée : une seule dose de 5 mg de N- β -naphtylamidino-4 pyrimidine (XII) suffit à tuer une souris en 3 heures et il en est de même pour des doses de 10 mg de N- β -naphtylamidino-4 pyridazine (X), N- β -naphtylamidino-4 hydroxy-3 pyridazine (XI) et N-parachlorophényl amidino-4 pyrimidine (XIII). La mort est précédée de phases de somnolence et de prostration. Par contre, les souris supportent aisément des doses de 15 mg de thiocarboxamido-2 et 4 pyrimidines (VI et VII) et de N- β -naphtylcarboxamido-2 pyrazine (VIII).

L'emploi de ces trois derniers dérivés dans la tuberculose expérimentale de la souris n'a pas donné de résultat positif et aucun d'eux, même à des doses quotidiennes de 5 mg, n'a pu empêcher le développement des liaisons pulmonaires tuberculeuses.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

1° Activité *in vitro*.

Les produits sont dissous dans l'éthylène-glycol (20 mg à 80 mg dans 50 ml) et laissés 16 heures en étuve à 37°. Selon les solubilités, des dilutions au 1/4 ou au 1/8 de cette solution mère sont ensuite effectuées dans l'éthylène-glycol ou l'eau. Les solutions sont distribuées dans des tubes contenant 5 ml de milieu liquide de Youmans à 10 p. 100 d'albumine, de façon à obtenir des concentrations variant de 0,6 μ g à 320 μ g/ml.

L'activité tuberculostatique est déterminée comparativement dans des milieux de Youmans à 10 p. 100 d'albumine et à pH 5,5 et 7. Les tubes sontensemencés avec une dose de 0,01 mg (poids humide), déterminée par opacimétrie de bacilles tuberculeux (soit environ 10^6 bacilles) d'une souche humaine virulente H₃₇Rv Trudeau provenant d'une culture en milieu de Dubos âgée de 6 à 8 jours.

Aux 8^e, 12^e et 20^e jour d'incubation à 37° sont notées les concentrations pour lesquelles n'apparaît aucune culture et la concentration bactériostatique est celle pour laquelle n'apparaît aucune culture visible à l'œil nu.

Les activités tuberculostatiques de 33 dérivés nouveaux des diazines ainsi que celles de la β -naphtylamine et du pyrazinamide, utilisé comme substance-témoin, sont portées dans les tableaux XIII, XIV, XV et XVI.

TABLEAU XIII

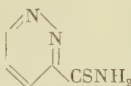
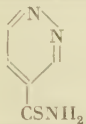
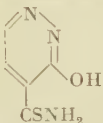
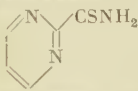
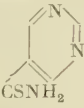
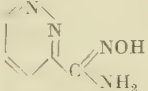
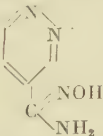
	Concentration inhibitrice ($\mu\text{g/ml}$)				Activité tuberculostatique (en $\mu\text{g/ml}$)	
	8 ^e jour		20 ^e jour		pH 7	pH 5,5
	pH 7	pH 5,5	pH 7	pH 5,5		
	40 μg	2,5 μg	40 μg	40 μg	actif à 40 μg	actif à 40 μg
	160 μg	40 μg	160 μg	40 μg	actif à 160 μg	actif à 40 μg
	> 80 μg	10 μg	> 80 μg	80 μg	inactif à 80 μg	actif à 80 μg
	40 μg	5 μg	40 μg	5 μg	actif à 40 μg	actif à 5 μg
	80 μg	2,5 μg	320 μg	10 μg	actif à 320 μg	actif à 10 μg
	160 μg	40 μg	160 μg	80 μg	actif à 160 μg	actif à 80 μg
	> 160 μg	> 160 μg	> 160 μg	> 160 μg	inactif à 160 μg	inactif à 160 μg
	> 160 μg	160 μg	> 160 μg	> 160 μg	inactif à 160 μg	inactif à 160 μg

TABLEAU XIV

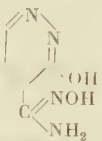
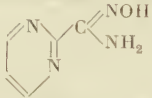
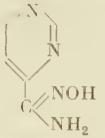
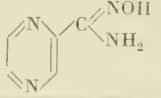
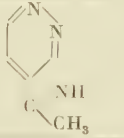
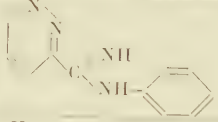
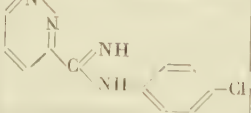
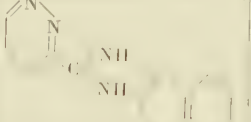
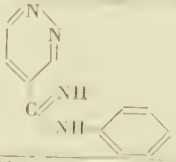
	Concentration inhibitrice (en $\mu\text{g/ml}$)				Activité tuberculostatique (en $\mu\text{g/ml}$)	
	8 ^e jour		20 ^e jour		pH 7	pH 5,5
	pH 7	pH 5,5	pH 7	pH 5,5		
	> 160 μg	> 160 μg	> 160 μg	> 160 μg	inactif à 160 μg	inactif à 160 μg
	> 160 μg	> 160 μg	> 160 μg	> 160 μg	inactif à 160 μg	inactif à 160 μg
	> 160 μg	40 μg	> 160 μg	> 160 μg	inactif à 160 μg	inactif à 160 μg
	> 160 μg	160 μg	> 160 μg	> 160 μg	inactif à 160 μg	inactif à 160 μg
	> 160 μg	40 μg	> 160 μg	80 μg	inactif à 160 μg	actif à 80 μg
	> 320 μg	320 μg	> 320 μg	> 320 μg	inactif à 320 μg	inactif à 320 μg
	> 160 μg	160 μg	> 160 μg	160 μg	inactif à 160 μg	actif à 160 μg
	40 μg	20 μg	80 μg	40 μg	actif à 80 μg	actif à 40 μg
	> 160 μg	> 160 μg	> 160 μg	> 160 μg	inactif à 160 μg	inactif à 160 μg

TABLEAU XV

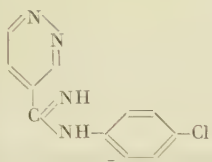
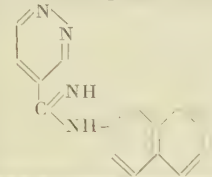
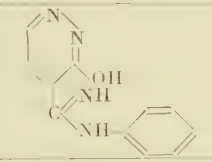
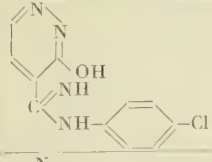
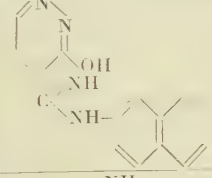
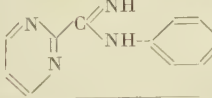
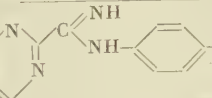
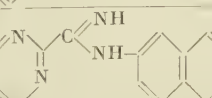
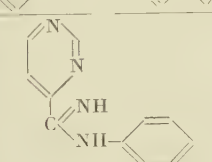
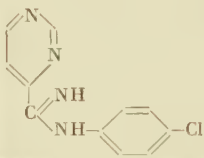
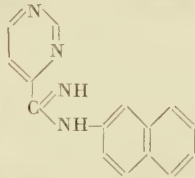
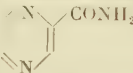
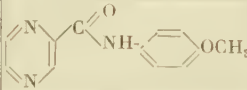
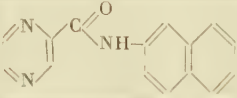
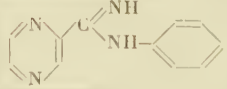
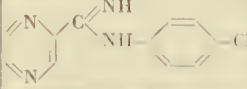
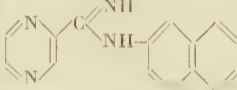
	Concentration inhibitrice (en $\mu\text{g/ml}$)				Activité tuberculostatique (en $\mu\text{g/ml}$)	
	8 ^e jour		20 ^e jour			
	pH 7	pH 5,5	pH 7	pH 5,5	pH 7	pH 5,5
	> 160 μg	> 160 μg	> 160 μg	> 160 μg	inactif à 160 μg	inactif à 160 μg
	10 μg	5 μg	40 μg	10 μg	actif à 40 μg	actif à 10 μg
	> 160 μg	40 μg	> 160 μg	> 160 μg	inactif à 160 μg	inactif à 160 μg
	80 μg	20 μg	> 160 μg	80 μg	inactif à 160 μg	actif à 80 μg
	10 μg	2,5 μg	40 μg	10 μg	actif à 40 μg	actif à 10 μg
	> 160 μg	> 160 μg	> 160 μg	> 160 μg	inactif à 160 μg	inactif à 160 μg
	160 μg	40 μg	> 160 μg	160 μg	inactif à 160 μg	actif à 160 μg
	80 μg	80 μg	80 μg	160 μg	actif à 80 μg	actif à 160 μg
	> 320 μg	320 μg	> 320 μg	> 320 μg	inactif à 320 μg	inactif à 320 μg

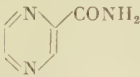
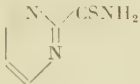
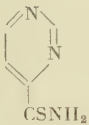
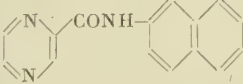
TABLEAU XVI

	Concentration inhibitrice (en $\mu\text{g/ml}$)				Activité tuberculostatique (en $\mu\text{g/ml}$)	
	8 ^e jour		20 ^e jour			
	pH 7	pH 5,5	pH 7	pH 5,5	pH 7	pH 5,5
	> 160 μg	40 μg	> 160 μg	40 μg	inactif à 160 μg	actif à 40 μg
	> 80 μg	40 μg	> 80 μg	40 μg	inactif à 80 μg	actif à 40 μg
	40 μg	10 μg	40 μg	10 μg	actif à 40 μg	actif à 10 μg
	> 160 μg	5 μg	> 160 μg	10 μg	inactif à 160 μg	actif à 10 μg
	160 μg	40 μg	160 μg	160 μg	actif à 160 μg	actif à 160 μg
	> 80 μg	0,5 μg	> 80 μg	0,5 μg	inactif à 80 μg	actif à 0,5 μg
	320 μg	160 μg	> 320 μg	320 μg	inactif à 320 μg	actif à 320 μg
	160 μg	40 μg	160 μg	160 μg	actif à 160 μg	actif à 160 μg
	80 μg	40 μg	80 μg	40 μg	actif à 80 μg	actif à 40 μg

2° *Activité in vivo.*

Des souris blanches âgées de 25 à 30 jours, pesant de 14 à 16 g, sont inoculées par voie veineuse avec 0,05 mg (poids humide) d'une culture de 6 à 8 jours de bacilles tuberculeux humains, en milieu de Dubos-tween-albumine (souche H₃₇Rv dont la virulence est entretenue par passages successifs sur la souris). Cette dose tue les souris en 20 à

TABLEAU XVII. — *Activité sur la tuberculose de la souris*
(souche H₃₇Rv, sensible à tous les antibiotiques).

	Doses par jour et par souris	Mortalité due à la toxicité du produit en cours de traitement	Mortalité par tuberculose au 22 ^e jour	Indice tuberculeux moyen des animaux sacrifiés
Témoins	0		2/11	3,1
	5 mg	0/6	0/6	0,5
	1 mg	0/6	5/6	4
	2 mg	0/6	2/6	3
	5 mg	0/6	1/6	3,4
	1 mg	0/6	2/6	3
	2 mg	2/6	4/6	4
	5 mg	3/6	3/6	4
	1 mg	0/6	3/6	3
	5 mg	0/6	0/6	3,3

25 jours de tuberculose généralisée avec une granulie pulmonaire typique.

Tous les traitements sont faits par voie œsophagienne à la sonde, chaque jour en une fois ; la dose quotidienne est donnée en suspension dans l'eau gélosée à 2 p. 1 000. Des lots de 6 souris sont employés pour chaque dose de médicament, tandis qu'un lot non traité de 11 souris sert de témoin.

Les animaux sont traités dès le lendemain de l'inoculation et tous les jours pendant 22 jours ; toutes les souris sont alors sacrifiées, et autopsiées ; l'importance des lésions pulmonaires est appréciée par un indice variant de 0 à 4 (0 : pas de lésion et 4 : très nombreuses granulations blanches).

Pour chaque lot est calculé l'indice tuberculeux moyen.

Les animaux ont été traités comparativement par des doses de 1 mg, 2 mg, 5 mg de thiocarboxamido-2 et -4 pyrimidines, 1 mg et 5 mg de N- β -naphthylcarboxamido-2 pyrazine et 5 mg de pyrazinamide. Les résultats sont réunis dans le tableau XVII ; chez les souris traitées à la thiocarboxamido-4 pyrimidine les morts intervenant avant la fin du traitement (au bout d'une dizaine de jours) doivent être imputées à une action toxique chronique.

Les trois dérivés essayés se sont montrés totalement dépourvus d'une activité que laissait espérer leur action *in vitro*.

CONCLUSION

Les activités tuberculostatiques *in vitro* de 33 dérivés nouveaux des diazines ont été déterminées comparativement dans des milieux de Youmans-albumine aux pH 5,5 et 7, sur des bacilles tuberculeux d'une souche humaine virulente H₃₇Rv. Quelques composés se sont avérés antituberculeux à des concentrations très faibles et en premier lieu la N- β -naphthylcarboxamido-pyrazine dont l'activité (0,5 μ g/ml) est voisine de celle de la streptomycine et de l'acide para-aminosalicylique. Toutefois, aucun des dérivés essayés dans la tuberculose expérimentale de la souris n'a pu empêcher le développement des lésions pulmonaires tuberculeuses.

DEUXIÈME THÈSE

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

Anhydrides mixtes
entre les acides organiques et les acides carboniques,
phosphorique et sulfurique.

VU ET APPROUVÉ :

Paris, le 13 novembre 1959.

Le Doyen de la Faculté des Sciences,

J. PÉRÈS.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

JEAN SARRAILH.

